



UNAM

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**  
**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

**CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI**

**UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD**  
**HOSPITAL DE PEDIATRIA "DR. SILVESTRE FRENK FREUND"**

**"CARACTERISTICAS EPIDEMIOLOGICAS, CURSO CLINICO Y**  
**EVOLUCION POSTQUIRURGICA DE PACIENTES CON**  
**FIBROMATOSIS AGRESIVA"**

**Tesis que para obtener el título de especialista en Cirugía Pediátrica presenta:**

Dra. Belinda Mayra Pérez Hernández.<sup>1</sup>

**Tutores clínicos:**

Dr. José Raúl Vázquez Langle.<sup>2</sup>

Dra. Alfa Guadalupe Barraza Tinajero.<sup>3</sup>

**Tutor metodológico:**

Dr. Héctor Jaime González Cabello.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Residente de sexto año de Cirugía Pediátrica Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría "Dr. Silvestre Frenk Freund" Centro Médico Nacional Siglo XXI. Correo electrónico: belinda.ph@hotmail.com

<sup>2</sup> Jefe del servicio de Cirugía de Tumores Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría "Dr. Silvestre Frenk Freund" Centro Médico Nacional Siglo XXI. Correo electrónico: vazquezlangle@hotmail.com

<sup>3</sup> Cirujano Pediatra adscrito al servicio de Cirugía de Tumores Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría "Dr. Silvestre Frenk Freund" Centro Médico Nacional Siglo XXI. Correo electrónico: alfa\_grecia@yahoo.com.mx

<sup>4</sup> Jefe de servicio Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría "Dr. Silvestre Frenk Freund" Centro Médico Nacional Siglo XXI. Correo electrónico: hector.gonzalezc@hotmail.com

**Núm. de Registro: R – 2015 – 3603 - 3**

**MÉXICO, D.F. JULIO 2015**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

MÉXICO  
SECRETARÍA DE SALUD



**Dirección de Prestaciones Médicas**  
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud  
Coordinación de Investigación en Salud



"2015. Año del Generalísimo José María Morelos y Pavón".

**Dictamen de Autorizado**

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3603  
HOSPITAL DE PEDIATRIA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, D.F. SUR

FECHA 11/02/2015

**M.C. HECTOR JAIME GONZALEZ CABELLO**

**P R E S E N T E**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

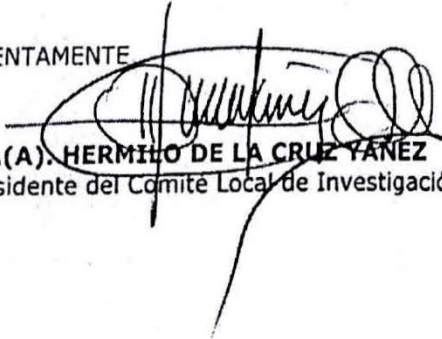
**CARACTERISTICAS EPIDEMIOLOGICAS, CURSO CLINICO Y EVOLUCION POSTQUIRURGICA EN PACIENTES CON FIBROMATOSIS AGRESIVA**

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro

R-2015-3603-3

ATENTAMENTE

  
**DR. (A). HERMILO DE LA CRUZ YÁÑEZ**

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3603

**IMSS**

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

## INDICE

<i>Portada</i>	1
<i>Carta dictamen</i>	2
<i>Resumen</i>	4
<i>Antecedentes</i>	6
<i>Planteamiento del problema</i>	20
<i>Justificación</i>	22
<i>Hipótesis</i>	23
<i>Objetivos</i>	24
<i>Material y Métodos</i>	25
<i>Cálculo del tamaño de la muestra</i>	26
<i>Definición de Variables</i>	27
<i>Descripción General de Estudio</i>	29
<i>Análisis Estadístico</i>	30
<i>Factibilidad y Aspectos Éticos</i>	31
<i>Resultados</i>	32
<i>Discusión</i>	44
<i>Conclusiones</i>	52
<i>Recursos Materiales y Humanos</i>	53
<i>Anexos</i>	55
<i>Referencias Bibliográficas</i>	56

## RESUMEN

**Título:** CARACTERISTICAS EPIDEMIOLOGICAS, CURSO CLINICO Y EVOLUCION POSTQUIRURGICA EN PACIENTES CON FIBROMATOSIS AGRESIVA.

**Autores:** Pérez-Hernández B.M., Vázquez- Langle J.R., Barraza- Tinajero A.G., González - Cabello H.J.

**Adscripción:** Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund” del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

**Introducción:** La fibromatosis agresiva es una enfermedad poco frecuente, de etiología no bien determinada, caracterizada por un crecimiento descontrolado de tejido fibroblástico con lesiones que cursan con gran capacidad infiltrativa. Habitualmente se presenta como masas indoloras, aunque su espectro clínico varía de acuerdo a la localización e invasividad de la lesión, el diagnóstico es histopatológico y el tratamiento curativo es el quirúrgico, sin embargo cursa con altas tasas de recurrencia por lo que actualmente se estudian alternativas en el tratamiento que permitan disminuirla y mejorar la evolución posquirúrgica de los pacientes afectados.

**Objetivos:** 1) Identificar las características epidemiológicas, el curso clínico y las complicaciones posquirúrgicas más frecuentes en casos de fibromatosis agresiva. 2) Investigar cuales son las complicaciones asociadas al manejo de fibromatosis agresiva; así como los factores asociados a las mismas. 3) Determinar si el uso de quimioterapia y/o radioterapia coadyuvante incrementa el éxito en el tratamiento de pacientes con fibromatosis agresiva.

**Diseño:** Estudio observacional, analítico y ambispectivo, de casos y controles anidado en una cohorte.

**Metodología:** Se incluyeron a todos los pacientes menores de 18 años, de ambos sexos, con fibromatosis agresiva tratados en la unidad, se excluyeron a los pacientes que hayan sido manejados en otra unidad. Las variables estudiadas fueron: edad, sexo, las relacionadas con el tamaño y localización de la lesión, cuadro clínico, tratamiento médico y quirúrgico recibido, la presencia de bordes quirúrgicos tras la resección, la recidiva y complicaciones relacionadas con la cirugía.

**Análisis estadístico:** se usó estadística descriptiva con cálculo de frecuencias simples, porcentajes y medidas de tendencia central y dispersión, además se realizó análisis bivariado para identificar los factores asociados a recidiva, con cálculo del OR y sus intervalos de confianza del 95%. Para diferencias entre grupos se empleó la Xi cuadrada.

**Resultados:** Se estudiaron en total 24 pacientes, la relación encontrada de acuerdo al sexo fue de 1.6:1 (hombres: mujeres), la mediana de edad fue de 5.5 años (6m – 16 a). El aumento de volumen fue el signo predominante mientras que el dolor fue el síntoma presentado más frecuentemente; los glúteos se presentaron como el sitio mayormente afectado en un 33.33% de los casos, con una media de tamaño de 5.9 cms. El estudio de gabinete mayormente empleado para diagnóstico y evaluación pre quirúrgica fue la tomografía computarizada. El tratamiento médico fue con colchicina en 33.33%, 50% de los pacientes recibió alguna modalidad de quimioterapia y 16.16% recibió radioterapia posquirúrgica. En el 91.66% de los pacientes se realizó resección de la lesión, sin presencia

de complicaciones en el período transquirúrgico, cursando con infección y dehiscencia de herida quirúrgica, granuloma, secuelas estéticas, pérdida de función y oclusión intestinal como complicaciones más frecuentes. La tasa de recidiva fue del 58.34%, la cual ocurrió en todos los casos en los primeros 24 meses tras la cirugía. La tasa de mortalidad fue del 4.1% debida a complicaciones secundarias a mielosupresión por quimioterapia.

**Conclusiones:** En la UMAE Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund”, la mayoría de los pacientes con fibromatosis agresiva son sometidos a resección de la lesión, sin embargo a pesar del tratamiento médico coadyuvante presentan importantes tasas de recidiva, siendo el factor más importante para la misma la presencia de bordes quirúrgicos positivos tras la resección de la lesión.

## ANTECEDENTES

Se estima que en la actualidad en el mundo existen 12 millones de personas diagnosticadas con cáncer, de los cuales 3% corresponden a población pediátrica. El cáncer representa la segunda causa de muerte en menores de 20 años a nivel mundial; en nuestro país aproximadamente cada año 7 000 niños son diagnosticados con cáncer, <sup>1</sup> sin embargo no se cuenta hasta el momento con un sistema nacional eficaz de registro de enfermedades oncológicas. <sup>2</sup>

Ante la necesidad de conocer la magnitud del problema en nuestro país, en el año 2005 surgió el proyecto del Registro Nacional de Cáncer de Niños y Adolescentes (RCNA) g como un esfuerzo conjunto y multidisciplinario con la aportación académica y científica del Instituto Nacional de Pediatría (INP), la Comisión Nacional de Protección Social en Salud (CNPSS), el Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia (CeNSIA), y la Dirección General de Epidemiología (DGE); para este propósito se conformó un grupo de expertos para el diseño de los formatos de recolección de datos sobre aspectos clínicos, histopatológicos y socio demográficos para la vigilancia de la enfermedad en población infantil, los cuales fueron validados únicamente en cinco entidades federativas: Distrito Federal, Durango, Guerrero, Morelos y Sinaloa. Posteriormente en el 2009 se presentó un proyecto ante el Comité Nacional de Vigilancia Epidemiológica (CONAVE) para la lograr la incorporación hospitalaria interinstitucional al Registro Nacional de Cáncer en Niños y Adolescentes (RCNA) y así poder obtener información directa de quienes atienden a los pacientes y que todas las instituciones que conforman el Sistema Nacional de Salud pudieran tener acceso a ella. Dicho proyecto fue aprobado y actualmente está conformado por 49 unidades hospitalarias que alimentan al registro.

El futuro del Registro Nacional de Cáncer en Niños y Adolescentes, está siendo evaluado para transformar dicho sistema en el Registro Mexicano de Cáncer, con la capacidad de registrar en línea cualquier tipo de cáncer de todos los grupos etarios, y que se obtengan

productos de análisis e inteligencia epidemiológica para la toma de decisiones en salud, con información rápida, oportuna, y de calidad. Sin embargo, es importante mencionar que todos los esfuerzos para el registro de enfermedades oncológicas se enfocan en las clasificadas como malignas.<sup>1</sup>

Debido a lo anterior debemos recordar que «*cáncer*» es un término genérico que designa un amplio grupo de enfermedades que pueden afectar a cualquier parte del organismo,<sup>3</sup> esta palabra se utiliza para denominar a un conjunto de neoplasias de estirpe maligna que pueden ser de origen epitelial, mesenquimal o hematológico; sin embargo se debe recordar que las neoplasias también pueden ser de carácter benigno,<sup>4</sup> ya que la palabra *neoplasia* se define como un crecimiento de tejido nuevo y según la definición de Willis, es una masa anormal de tejido, cuyo crecimiento es excesivo e incordinado respecto al de los tejidos normales y continúa aún después de interrumpir el estímulo que indujo el cambio.<sup>5</sup> Dentro de las principales características de las neoplasias benignas encontramos que estas generalmente son lesiones encapsuladas, no invasivas, bien diferenciadas, con mitosis poco frecuentes, de crecimiento lento, con anaplasia escasa o nula y sin capacidad de dar metástasis.<sup>5,6</sup>

Estas lesiones benignas se pueden dividir según el tejido que los originan y sus características histopatológicas, por ejemplo lesiones dérmicas, glandulares, vasculares, óseos, cartilagosos o de tejidos blandos.<sup>7</sup> En el caso de los tumores localizados en tejidos blandos estos son definidos como cualquier tipo de tumor originado del mesénquima extraóseo no epitelial propio del sistema retículo endotelial, glía, y tejido conjuntivo parenquimatosos, incluyendo la musculatura voluntaria, el tejido adiposo y el tejido fibroso junto con las estructuras neurovasculares relacionadas. De manera general se considera que estas lesiones ocupan aproximadamente el 17% del total de las lesiones benignas, sin embargo en nuestro país no existe un registro para este tipo de lesiones<sup>2</sup> ya que a pesar de la existencia desde el año 2005 del Registro Nacional de Cáncer de Niños y Adolescentes estos reportes no contemplan en ninguno de sus rubros a los tumores



benignos de tejidos blandos, por lo que es necesario también implementar a los programas de registro de enfermedades oncológicas en nuestro país a todas esas enfermedades que cursan con estirpes celulares benignas y que también ocasionan morbi mortalidad en población pediátrica. <sup>1,2</sup>

Dentro de las enfermedades tumorales benignas de tejidos blandos existe un grupo mal definido de hiperplasias, localizadas en las células fibroblásticas, pudiendo ser estas, lesiones que varían desde la cicatriz queloide posinflamatoria hasta fibrosis no neoplásicas, en esta categoría se incluyen también lesiones consideradas intermedias entre fibromas y fibrosarcomas que, a falta de un término más adecuado, se denominan fibromatosis agresiva. Su agresividad en infiltración es similar a la de un fibrosarcoma, y es por esta misma razón que algunos expertos opinan que la fibromatosis agresiva puede ser un fibrosarcoma de bajo grado de malignidad que ha perdido su potencial de dar metástasis, <sup>8</sup> ya que las lesiones a distancia no se presentan, pero si presentan una gran capacidad infiltrativa, pudiendo afectar estructuras profundas y/o vitales, llegando en ocasiones a comprometer la vida del enfermo. <sup>9</sup>

La fibromatosis agresiva es conocida también como fibromatosis profunda, <sup>10</sup> tumores desmoides o fibromatosis musculoaponeurótica. <sup>11</sup> Representa una rara enfermedad con una incidencia anual estimada 0.2 a 0.4 por cada 100, 000 habitantes, <sup>10</sup> en la infancia su incidencia también es baja, representa el 0.1% del total de los tumores pediátricos. La edad más frecuente de aparición es durante la primera década de la vida, <sup>9</sup> con un pico de incidencia a los 8 años, <sup>12</sup> aunque existen casos descritos de todas las edades. Se ha reportado que existe un ligero predominio en pacientes de sexo femenino. <sup>9,11</sup>

Dependiendo de la localización de la lesión esta enfermedad puede clasificarse como extra o intraabdominal; <sup>12</sup> existen otras clasificaciones como la de Ezinger & Weiss de tumores fibrosos de la infancia que las divide de acuerdo a si las lesiones son superficiales o profundas. <sup>13</sup> Dentro de las lesiones superficiales se encuentran las lesiones palmares, mejor

conocidas como fibromatosis de Dupuytren, plantares (fibromatosis de Lederhorse), lesiones en nudillos o peneanas; mientras que las profundas se clasifican como abdominales, que se localiza en la pared abdominal y también como extra o intraabdominales.<sup>14</sup> Las lesiones con localización intraabdominal se presentan en el 5 a 7% en niños, originándose en la pared intestinal o el mesenterio. En el caso de lesiones localizadas a nivel extraabdominal más del 50% de los casos se encuentran en las extremidades, seguidos de un 30% en el cuello y 17% en la cabeza, aunque se han descrito casos localizados en el tronco.<sup>15</sup> En casi todos los casos hay un tumor solitario; sin embargo a veces es posible observar la afección en múltiples sitios.<sup>8</sup>

La etiología de estas lesiones no ha sido totalmente esclarecida, fisiopatológicamente una de las alteraciones que se presentan son en la regulación de una familia de proteínas denominadas cateninas, especialmente la catenina B,<sup>15</sup> la cual es una proteína importante de la vía de señalización celular denominada WNT, que juega un rol crucial en la proliferación celular fibroblástica.<sup>16,17</sup> Se conoce también que existe cierta predisposición genética, ya que se han reportado asociaciones con entidades como el síndrome de Gardner y la poliposis adenomatosa familiar, debido a que pacientes con estas enfermedades han llegado a desarrollar fibromatosis agresiva hasta en un 25% de los casos.<sup>13</sup> La asociación con estas enfermedades se considera debido a alteraciones en el gen supresor de tumor APC (gen *Adenomatous Polyposis Coli*) el cual también está relacionado con la regulación de los niveles séricos de catenina B y la vía WNT, se cree que alteraciones en la función de estos sistemas resulta en crecimiento alterado del tejido conectivo y la proliferación celular del mismo. También se ha considerado que se asocia a factores endocrinos porque se presenta más frecuentemente en el sexo femenino y dentro de este género en pacientes embarazadas,<sup>10</sup> además de que se ha logrado demostrar inmunohistoquímicamente la presencia de receptores hormonales estrogénicos en las lesiones.<sup>16</sup>

Se han reportado algunos otros factores asociados debido a que en aproximadamente el 20- 30 % de los pacientes existirá antecedente de traumatismo en el sitio de localización de la lesión,<sup>13</sup> se incluye también el trauma quirúrgico.<sup>2, 16</sup>

El cuadro clínico de la fibromatosis agresiva está relacionado con la localización del tumor, la mayoría de pacientes presentaran una masa indolora<sup>16</sup> usualmente de crecimiento rápido, mal definida, adherida a planos profundos, que cuando avanza en crecimiento suele dar complicaciones locorregionales por infiltración de estructuras vecinas, pudiendo ser dolorosa en ocasiones,<sup>9</sup> algunos otros síntomas reportados por su localización son disfagia, oclusión intestinal o alteraciones en la función y/o movilidad de la extremidad afectada y cursar con presencia parestias o parestesias. Aproximadamente el 6% pueden presentar enfermedad sincrónica o metacrónica multifocal al momento del diagnóstico.<sup>15</sup>

En la actualidad no existe un estándar de oro respecto a estudios de imagen para corroborar la sospecha diagnóstica, sin embargo en primer y segundo nivel de atención debido a su mayor disponibilidad y bajo costo son más utilizados auxiliares diagnósticos como las radiografías simples y el ultrasonido en caso de lesiones de tejidos blandos; sin embargo sus hallazgos son habitualmente inespecíficos de poca utilidad para el padecimiento. La tomografía y la resonancia magnética son los estudios con mayor sensibilidad y especificidad, pero sin hallazgos característicos, su utilidad radica en evaluación anatómica de la zona respecto a sus estructuras vecinas para la planeación del evento quirúrgico.<sup>18</sup>

El diagnóstico definitivo de esta enfermedad es anatomopatológico, y este estudio es fundamental para diferenciar la lesión de procesos malignos.<sup>13</sup> A nivel macroscópico las lesiones tienen una consistencia firme y fuertemente colagenizada, son densas, duras, flexibles y de color blanco-grisáceo; se infiltran a los grupos de fibras musculares vecinos, tendones, cápsulas articulares, tejido celular subcutáneo y muy raramente invade el hueso.<sup>8</sup> Microscópicamente se caracteriza por células fusiformes, delgadas, de aspecto uniforme, rodeadas y separadas entre ellas por abundante colágeno con contacto escaso o

nulo entre ellas. Las células y fibras de colágeno se suelen disponer en haces cortos, menos definidos que los del fibrosarcoma; dato importante para hacer el diagnóstico diferencial entre estas dos entidades.<sup>13</sup> Inmunohistoquímicamente no existe ninguna prueba específica, sin embargo la positividad de la vimentina y la actina de músculo liso ayudan al diagnóstico definitivo.<sup>9,19</sup>

A pesar de los avances tecnológicos y los estudios en estas lesiones, debido a que su naturaleza y evolución no ha sido totalmente entendida, el tratamiento óptimo es aún motivo de debate.<sup>19</sup> En cuanto a la población pediátrica no existen guías de manejo claramente establecidas,<sup>20</sup> sin embargo, se considera que el manejo de la fibromatosis agresiva es multidisciplinario y que debe de estar dirigido al control local de la enfermedad, sin sacrificar la función del órgano afectado, tratando siempre de preservar su estética.<sup>21</sup>

La principal modalidad del tratamiento es quirúrgico,<sup>22</sup> el cual es considerado como curativo siempre y cuando sean resecciones completas, se recomiendan márgenes amplios de tejido normal, de 2 - 3 centímetros más allá del tumor palpable.<sup>14</sup> Es importante mencionar que los límites de la lesión pueden ser indistinguibles a simple vista del el tejido muscular vecino, haciendo muy difícil al cirujano precisar los límites de la lesión,<sup>23</sup> consecuentemente muchos pacientes son sometidos a cirugías radicales que ocasionan mayor morbi-mortalidad y discapacidad a largo plazo,<sup>15</sup> por lo cual siempre que se encuentran lesiones que involucren estructuras neurovasculares importantes y/o vitales; y la resección total con márgenes quirúrgicos adecuados no se considera posible, se deben tomar en cuenta que existen otras opciones terapéuticas como los tratamientos sistémicos,<sup>2</sup> mediante el uso de quimioterapia, radioterapia o tratamiento farmacológico<sup>21,24</sup> aunque sus indicaciones precisas en pediatría no están bien definidas.<sup>9</sup> De las modalidades de tratamiento sistémico estos poseen diferentes mecanismos de acción, por ejemplo actuar mediante la inhibición de las prostaglandinas,<sup>13,15</sup> como inmunomoduladores, con efectos vasculares o medicamentos que pueden ser directamente tóxicos para la lesión.<sup>15</sup>

Entre estos fármacos se pueden mencionar:

- Antiinflamatorios no esteroideos: sulindac e indometacina, que actúan como inhibidores de las prostaglandinas y ayudando a controlar la proliferación neoplásica;<sup>14</sup> estos medicamentos reportan tasas de éxito del 50% en adultos, sin embargo su efectividad no ha sido probada en pacientes pediátricos.<sup>15,25,26</sup>
- Corticosteroides: en pacientes pediátricos se ha utilizado la administración de esteroides como la prednisona para intentar evitar la recidiva.<sup>23</sup>
- Colchicina: la utilidad en la fibromatosis agresiva se debe a su capacidad para interferir con la producción de colágeno. Malagón describió un paciente con fibromatosis agresiva en glúteo derecho, quién recibió 3 meses de este fármaco de manera diaria y logró control analgésico adecuado además de disminución del tamaño de la lesión después de 3 semanas, posteriormente se realizó la resección quirúrgica y se dejó manejo con colchicina 1 miligramo diariamente, a los 2 años posquirúrgicos el paciente se encontraba sin recidiva local.<sup>26</sup>
- Terapia hormonal: se ha utilizado dada la dependencia hormonal que han mostrado las lesiones.<sup>2</sup> El fármaco más utilizado es el tamoxifeno<sup>9,15, 27</sup> el cual es un modulador selectivo de los receptores de estrógenos,<sup>10</sup> se usa con dosis variables desde 20 a 160 miligramos.<sup>26,27</sup> Tasas de respuesta de más del 50% han sido reportadas, sin embargo en pacientes pediátricos se desconoce el impacto a largo plazo en su crecimiento y desarrollo.<sup>15</sup>
- Inhibidor de tirosincinasa: imatinib es un receptor selectivo de inhibidor de tirosincinasa, posee acción antagonista contra *BCR-ABL*<sup>2</sup> por lo que se considera puede regular el crecimiento de estas lesiones,<sup>28</sup> este medicamento ha demostrado

su eficacia <sup>15,28</sup> con la administración de 400 mg al día, la sobrevida libre de progresión en 2 y 4 meses fue de 94 y 88% respectivamente y de 66% a un año. <sup>2</sup>

Aunque no es una enfermedad oncológica maligna en pacientes con lesiones de rápido crecimiento, pacientes muy sintomáticos, con tumores irresecables o quienes no han respondido a regímenes menos tóxicos como los mencionados anteriormente la quimioterapia con agentes citotóxicos debe ser considerada como opción terapéutica. <sup>2,23</sup> En población adulta la combinación de varios agentes ha sido empleada con mayor frecuencia; los diferentes esquemas son combinaciones de doxorrubicina, doxorrubicina liposomal, ifosfamida y metotrexate con alcaloides de la vinca con respuestas que van desde el 50 al 80% (respuestas parciales o enfermedad estable por al menos 6 meses). <sup>2</sup>

En niños, una pauta de manejo adecuada es la propuesta por la Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica (SIOP) con el uso de quimioterapia a base de vincristina y actinomicina-D. También se han publicado revisiones con pautas de quimioterapia tipo VAC: vincristina (VCR), actinomicina (ACT) y ciclofosfamida (CFM); ocasionalmente puede ser ampliada con adriamicina, obteniendo también buenos resultados. Otras combinaciones como fluorouracilo (5-FU) y dactinomicina (ACT-D) se ha encontrado útiles. <sup>9</sup>

Se cuenta además con otra alternativa terapéutica que es la radioterapia, la cual está indicada como de manera adyuvante tras resecciones incompletas y en casos en que la resección quirúrgica no es posible debido a las características de la lesión; <sup>29</sup> también puede ser usada como tratamiento primario en tumores extra abdominales. <sup>2</sup> Se ha probado en varios estudios como una opción viable de tratamiento en adultos, que puede lograr control local de la enfermedad hasta el 75%, <sup>30</sup> con dosis recomendadas de 50 a 60 Gy <sup>2</sup>, su efectividad ha sido probada independientemente de si la lesión es primaria o recurrente, o si se presenta con bordes quirúrgicos positivos o negativos tras la resección, <sup>30</sup> sin embargo la Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica (SIOP) considera que la radioterapia como

tratamiento en niños debe ser tomada con cautela debido a sus potenciales efectos a largo plazo.<sup>9</sup>

Una importante característica de la fibromatosis agresiva es su alta tendencia a la recidiva,<sup>8</sup> en adultos las tasas de recurrencia reportada van desde el 35 a 70%.<sup>23</sup>

En población pediátrica las tasas de recurrencia se reportan en rangos que del 22 al 76%, se considera que la determinación de márgenes quirúrgicos negativos posterior a la resección, son el factor pronóstico más importante para su evolución,<sup>15</sup> ya que la cirugía parcial tiene una recurrencia muy alta.<sup>9</sup> En algunos estudios en adultos aparte de los márgenes quirúrgicos se ha especulado que la recurrencia puede estar más relacionada a la agresividad la lesión, se menciona también que las lesiones de gran tamaño así como las localizadas en extremidades presentan mayor riesgo de recurrencia.<sup>22</sup> En estos estudios se ha logrado documentar que la vasta mayoría de las lesiones, hasta el 89% presentan recidiva en los primeros 2 años de vigilancia posquirúrgica y el resto de ellos la llegan a presentar en los primeros 5 años, los pacientes que permanecieron estables en los primeros 14 meses, usualmente no presentaron remisión de la enfermedad.<sup>29</sup>

Debido a ser una enfermedad poco frecuente las series de pacientes reportadas son usualmente pequeñas pero la mayoría de ellas buscan reportar el manejo utilizado con estos pacientes, las tasas de recidiva presentadas y/o los factores que se asocian a la misma. Entre ellas podemos comentar los siguientes:

Un estudio publicado por Spiegel y colaboradores en 1999 se reportaron 18 casos de pacientes con fibromatosis agresiva, los cuales fueron tratados de manera multidisciplinaria, el período estudiado fue de 27 años, siendo igualmente todos sometidos a manejo quirúrgico, con una tasa de recidiva del 83%. De los pacientes que recidivaron en 15 casos hubo la presencia de márgenes quirúrgicos positivos. Se empezaba a sugerir en ese entonces, que la quimioterapia podría jugar un papel importante en lesiones

inoperables, o en aquellos pacientes con lesiones residuales tras la cirugía o en casos de recurrencia.<sup>30</sup>

En el Memorial Sloan-Kettering Cancer Center en Nueva York, se realizó un análisis retrospectivo de 63 pacientes con diagnóstico histológico de fibromatosis agresiva, la edad media al momento del diagnóstico fue de 13 años. Los sitios más afectados fueron las extremidades con un 61%, 18% en la cabeza y cuello, 13% afectando al tronco y 8% multicéntricos. Todos los pacientes fueron sometidos a manejo quirúrgico, sin reporte de complicaciones asociadas a la cirugía, del total de los pacientes con recidiva 70% presentaron bordes quirúrgicos negativos, 20 de los pacientes recibieron alguna modalidad de quimioterapia o radioterapia adyuvante. Tuvieron un tiempo medio de seguimiento de 6 años desde el primer tratamiento, con una probabilidad del 75% de recurrencia, se determinó que la edad, el sexo, el sitio, tamaño o recurrencias previas no tenían relación con la recurrencia y que el único factor asociado directamente a la posibilidad de recurrencia era la presencia de márgenes quirúrgicos positivos para lesión residual.<sup>31</sup>

Otro estudio realizado en la Sección de Oncología del Departamento de Pediatría del Hospital “12 de Octubre” de Madrid, durante un período de 10 años se encontraron 4 pacientes con diagnóstico de fibromatosis agresiva. El sexo predominante fue el masculino con 3 casos, la edad media fue de 36 meses al momento del diagnóstico. Las localizaciones de las lesiones en los 4 pacientes fueron: zona glútea, pelvis, rodilla y mediastino anterior. Ninguno debutó con sintomatología grave y todos se presentaron sin afectación de estructuras vitales. Se realizó tratamiento quirúrgico a todos, la única complicación posquirúrgica que reportaron en el 50% de los pacientes fue la recidiva, estos 2 pacientes requirieron una segunda cirugía y a los 3 y 4 años de seguimiento, ambos pacientes continuaban libres de enfermedad.<sup>9</sup>

Basado en los registros de 2 centros oncológicos franceses Oudot y colaboradores realizaron un análisis retrospectivo que comprendido entre los años 1976 al año 2005,



logrando recabar datos de 59 pacientes pediátricos, la edad media fue de 6 años, con localización predominante en extremidades en un 42%, 2 pacientes padecían además Síndrome de Gardner y 3 de ellos presentaban poliposis adenomatosa familiar. El 80% de los pacientes recibieron cirugía como tratamiento inicial, la única complicación posquirúrgica reportada fue la presencia de lesión residual macroscópica en 35 pacientes y 19 presentaron resección residual microscópica. 38 pacientes presentaron recurrencia. 33% de los pacientes recibieron tratamientos adyuvantes, 9 con radioterapia, 12 con quimioterapia a base de ifosfamida, dactinomicina y vincristina. Concluyeron que la cirugía es el tratamiento curativo, pero deberán existir márgenes quirúrgicos negativos para disminuir la tasa de recidivas, además se consideró el uso de quimioterapia adyuvante a bajas dosis podría ser beneficioso para controlar el progreso de la enfermedad. <sup>10</sup>

En Holanda, Buitendijk y colaboradores presentan también una seria retrospectiva de 13 casos que fueron diagnosticados entre 1987 y 2004. El rango de edad fue de 4.3 años, con ligero predominio en el sexo femenino, las lesiones se encontraron en su mayoría en la cabeza y cuello. Los 13 pacientes fueron sometidos a cirugía, dos de ellos recibieron manejo preoperatorio con quimioterapia a base de vincristina, actinomicina D y ciclofosfamida. En seis de ellos se logró resección completa con bordes quirúrgicos negativos, en el mismo número de pacientes la resección fue incompleta y en un paciente no se reportaron los márgenes quirúrgicos. De los pacientes con resección incompleta 2 recibieron radioterapia y 1 quimioterapia adyuvante. Su única complicación reportada fue la recurrencia, con una tasa del 23%. <sup>12</sup>

Jabbari y colaboradores reportan 21 casos pediátricos, diagnosticados entre el año 1987 al 2005. Con edad media al inicio de tratamiento de 13 años. El tratamiento consistió en: resección únicamente en 10 casos, resección más radioterapia en 5 casos, resección más quimioterapia en 3 casos, radioterapia sin cirugía a 1 paciente y quimioterapia sin cirugía a 1 paciente. 15 de los 21 pacientes recurrieron, representando una tasa de recidiva del 71%, dicha complicación fue la única reportada en su serie. <sup>32</sup>

En el Hospital infantil de Memphis, se documentaron 39 casos diagnosticados entre Enero del año 2000 a Diciembre del año 2011. El rango de edad al momento del diagnóstico fue de 12 años, 2 de los pacientes presentaban como enfermedad asociada la poliposis adenomatosa familiar, la localización más frecuente fue el tórax con 23%. 37 de los pacientes fueron sometidos a resección, de los cuales 18% presentaron márgenes quirúrgicos negativos, 48% con tumor residual microscópico y 30% de márgenes quirúrgicos macroscópicamente positivos. Tuvieron seguimiento de hasta 5 años, con 10 casos de recurrencia, encontrando la ausencia de lesión en los bordes quirúrgicos como un factor protector para la recidiva. 16 pacientes recibieron radioterapia adyuvante y solo 1 quimioterapia con vinblastina y metotrexate. Se reportaron 10 casos de complicaciones posquirúrgicas, 7 pacientes presentaron dehiscencia de la herida, 1 de los cuales requirió reintervención quirúrgica, los otros 3 pacientes presentaron celulitis como complicación posquirúrgica. <sup>11</sup>

En Italia, se presenta por Meazza y colaboradores una de las series pediátricas más grandes, con un total de 94 pacientes, los cuales se manejaron en centros oncológicos italianos entre al año 1970 y el año 2005. El sexo predominantemente afectado fue el femenino, con rangos de edad de 1 a 21 años, siendo el sitio más comúnmente afectado las extremidades. Se dividieron a los pacientes en 3 grupos, en el grupo I se encontraban 23 pacientes, los cuales fueron sometidos a cirugía con resección total. En el segundo grupo se clasificaron 42 pacientes que tuvieron resección incompleta con tumor residual microscópico y 29 pacientes correspondía al grupo III, en el cual se realizó únicamente biopsia o resección macroscópicamente incompleta. La única complicación posquirúrgica reportada fue la recidiva, con tasas del 22% para el primer grupo, 76% para el segundo grupo, y de 76% en el grupo tres. El tratamiento sistémico se proporcionó a 15 pacientes como primera línea de tratamiento y a 34 pacientes con recurrencia, de los cuales 11 recibieron quimioterapia con metotrexate y vinblastina, 4 recibieron manejo con tamoxifeno o sulindac. La tasa de general de recurrencia a los 130 meses fue del 63%, de los cuales 55 presentaron márgenes

quirúrgicos positivos, por lo que se consideró el factor de mayor riesgo para presentar recidiva.<sup>20</sup>

Aunque no están totalmente definidos ni aprobados se reporta que existen otros factores de riesgo para la mala evolución de la enfermedad como son: la edad temprana de detección de la enfermedad, localización o tamaño de la lesión.<sup>13</sup> En cuanto a la localización de la lesión se ha encontrado que la recurrencia de las lesiones intraabdominales es más alta que los extraabdominales, con rangos de 57-86%; y de las lesiones extraabdominales las encontrados en extremidades son más propensas a la recidiva con tasas de 24 a 77%.<sup>33</sup> En la serie reportada por Soto en Memphis, encontraron como factores que empeoraban el pronóstico y mayores posibilidades para recidiva una edad menor a 12 años al momento del diagnóstico y un tamaño tumoral mayor a 5 centímetros.<sup>11</sup>

A nivel nacional se cuenta con escasa bibliografía en la que se haya estudiado acerca de esta patología; aunque si hay estudios en relación a los tumores benignos de tejidos blandos como el estudio realizado en el departamento de Dermatología del Hospital General “Dr. Manuel Gea González”, en el período comprendido del año 2000 al año 2006, de este estudio el objetivo fue revisar la epidemiología de tumores benignos de tejidos blando; se analizaron 9436 registros de biopsias, de las cuales 3765 (39.9%) indicaron tratarse de tumores benignos; se eliminaron 595 biopsias por falta de datos, dando un total de 3 170 lesiones consideradas benignas.

En los resultados encontraron que los tumores fibrosos y fibrohistiocíticos fueron los terceros en frecuencia con un 9.8%, reportando que estas lesiones son más frecuentes en la segunda década de la vida, pero sin dar datos epidemiológicos de los pacientes que presentaron este tipo de lesiones por lo que no es posible identificar a la población pediátrica afectada en dicha serie.<sup>7</sup>

Existe otro estudio realizado en nuestro país; en el Servicio de Tumores Óseos del Instituto Nacional de Rehabilitación, en el cual se revisaron expedientes y estudios radiológicos de pacientes con diagnóstico clínico e histopatológico de fibromatosis musculoaponeurótica, del año 1996 a 2006. Se obtuvieron 11 pacientes, 9 femeninos (81.8%) y 2 masculinos (18.18%) con rango de edad de 1 a 61 años, del rango de edad de 1 a 10 años se registraron 3 pacientes, así como 2 pacientes con rango de edad de 11 a 20 años. El sitio anatómico más afectado fue el segmento pélvico con un 54.5%, seguido por el torácico y los glúteos con un 27.2%. Los signos y síntomas más frecuentes fueron el dolor y aumento de volumen en 10 pacientes, representando 90.90%, seguido de limitación de arcos de movilidad articular con un 45.45%, finalmente edema y eritema con 9.09%. El tratamiento establecido fue resección amplia en 3 pacientes; un paciente ameritó amputación; en 6 pacientes se realizó resección marginal con salvamento y/o osteosíntesis de la extremidad; de este grupo a un paciente se le realizó amputación y otro presentó márgenes positivos que involucró al nervio ciático, corroborado por RMN, por se administró radioterapia en centro especializado. Como complicación posquirúrgica presentaron una tasa de recidiva del 55%. Sin embargo en este estudio no nos especifican en cada caso el grupo etario del paciente ni el sitio de afectación, sintomatología, tratamiento ni recidiva, por lo que no es totalmente valorable la población pediátrica estudiada.<sup>21</sup>

Debida a la baja incidencia de esta enfermedad, existen pocos estudios pediátricos en los que se encuentre claramente definido cuál es el tratamiento idóneo para estos pacientes, ya que el diagnóstico es poco frecuente, las presentaciones anatómicas son variadas y no existen estudios aleatorizados y prospectivos de las diferentes estrategias de tratamiento.<sup>2,15</sup>

Actualmente no se cuenta actualmente en nuestro país con más estudios que se enfoquen en fibromatosis agresiva tanto para población adulta como población pediátrica<sup>2</sup> por lo que es necesario contar con más información que ayude a esclarecer la historia natural de la enfermedad, los efectos del tratamiento y los resultados a largo plazo en la población pediátrica.<sup>2,15</sup>

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La fibromatosis agresiva es una enfermedad poco frecuente en nuestro medio, sin existir hasta el momento una pauta de manejo médico-quirúrgico al 100% eficaz.

En la mayoría de los pacientes el tratamiento curativo puede lograrse con la resección total de la lesión con márgenes quirúrgicos libres de enfermedad, sin embargo en ocasiones de acuerdo a la localización, extensión y/o infiltración de la lesión la cirugía puede llegar a ser demasiado radical, comprometiendo la función y/o estética e incluso poniendo en riesgo la vida del paciente. Debido a lo anterior se continúa en la búsqueda de alternativas de tratamiento eficaces para controlar la progresión de la enfermedad, que tengan menor agresividad, como el uso de la quimioterapia y/o radioterapia coadyuvante al tratamiento quirúrgico.

Se ha observado que se pueden presentar diferentes complicaciones asociadas al manejo quirúrgico, una de las complicaciones más estudiadas y temidas es hasta el momento la recidiva, puesto que se presentan altas tasas de la misma con porcentajes que van desde el 23 hasta el 83%.

La Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI es un centro de referencia a nivel nacional, en el cual se maneja un número importante de pacientes con esta patología por lo que surgen las siguientes preguntas de investigación:

1. ¿Cuáles son las características epidemiológicas, el curso clínico y las complicaciones posquirúrgicas que se presentan en casos de fibromatosis agresiva en pacientes pediátricos operados en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund” de Centro Médico Nacional Siglo XXI?

2. ¿Cuáles son los factores asociados a las complicaciones posquirúrgicas en casos de fibromatosis agresiva en pacientes pediátricos operados en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund” de Centro Médico Nacional Siglo XXI?
  
3. ¿El uso de quimioterapia o radioterapia coadyuvante modifica el porcentaje de recidiva en casos de fibromatosis agresiva en pacientes pediátricos operados en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund” de Centro Médico Nacional Siglo XXI?

## JUSTIFICACION

La incidencia de la fibromatosis agresiva en la población pediátrica es baja, sin embargo no existen hasta el momento en nuestro país estudios que reporten sobre la epidemiología y las características de los pacientes afectados.

Su etiología aún no ha sido claramente establecida, además de que dependiendo del tipo y la localización de las lesiones esta enfermedad también cambia su evolución así como su historia natural. Debido a su gran capacidad infiltrativa su presentación puede variar desde lesiones pequeñas hasta lesiones de gran tamaño que ocasionan alteraciones motrices, estéticas e incluso psicológicas en los pacientes, y en los casos más severos puede incluso poner en riesgo la vida si se ubica en zonas que comprometan órganos vitales.

La Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI es un importante hospital de referencia a nivel nacional por lo que cuenta con un número significativo de pacientes con este padecimiento, por lo cual consideramos importante describir sus características epidemiológicas, su curso clínico, la respuesta los diferentes tipos de manejo instaurado, así como las complicaciones que han presentado en el período posquirúrgico, e indagar acerca de los factores que se asocian a las mismas, lo anterior con la finalidad de poder mejorar el tratamiento ofrecido en la unidad y otorgar a nuestros pacientes una mejor calidad de vida, disminuyendo a corto y largo plazo la morbi mortalidad de la enfermedad.

## HIPOTESIS

1. Los pacientes con fibromatosis agresiva operados en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund” de Centro Médico Nacional Siglo XXI presentan un curso clínico posquirúrgico con altas tasas de recidiva, siendo esta la complicación más frecuente con tasas de hasta el 60%.
2. Los factores asociados a las complicaciones posquirúrgicas en casos de fibromatosis agresiva en pacientes pediátricos operados en el Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI son el tamaño y localización de la lesión, así como la presencia de bordes quirúrgicos positivos tras la resección de la lesión.
4. La de quimioterapia o radioterapia coadyuvante disminuye en un 30% el porcentaje de recidiva en casos de fibromatosis agresiva en pacientes pediátricos operados en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund” de Centro Médico Nacional Siglo XXI?



## OBJETIVOS

### OBJETIVOS GENERALES

1. Identificar las características epidemiológicas, el curso clínico y las complicaciones posquirúrgicas más frecuentes en casos de fibromatosis agresiva en pacientes pediátricos operados en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund” de Centro Médico Nacional Siglo XXI.
2. Investigar cuales son los factores que se asocian a complicaciones posquirúrgicas en casos de fibromatosis agresiva en pacientes pediátricos operados en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund” de Centro Médico Nacional Siglo XXI.

### OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Determinar si el uso de quimioterapia y/o radioterapia coadyuvante incrementa el éxito en el tratamiento disminuyendo la tasa de recidiva en pacientes con fibromatosis agresiva operados en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund” de Centro Médico Nacional Siglo XXI.

## MATERIAL Y METODOS

### **Lugar de realización del estudio:**

Servicio de Cirugía de Tumores de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund”, Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social, que recibe pacientes de la zona sur del Valle de México, Querétaro, Chiapas, Morelos y Guerrero.

### **Diseño del estudio:**

Observacional, analítico y ambispectivo. De casos y controles anidado en una cohorte.

### **Población de estudio:**

Pacientes pediátricos con diagnóstico de fibromatosis agresiva tratados en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund”, Centro Médico Nacional Siglo XXI en el período comprendido entre Enero de 2004 a Febrero de 2015.

## CRITERIOS DE SELECCION

### **Criterios de inclusión:**

1. Pacientes menores de 18 años.
2. Masculinos o femeninos.
3. Con diagnóstico de fibromatosis agresiva.

### **Criterios de exclusión:**

1. Pacientes que hayan sido sometidos a tratamiento quirúrgico previo en otra unidad.

**Criterios de eliminación:**

1. Pacientes que no cuenten con expediente completo.
2. Pacientes que no hayan tenido seguimiento posquirúrgico.
3. Defunciones no asociadas al procedimiento quirúrgico y/o al tratamiento de la fibromatosis agresiva.

## CALCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

**Tipo y tamaño de Muestra:** no se realizó un cálculo de tamaño de muestra; se incluyeron a todos los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión. Se estimaban al menos 25 pacientes.

**Tipo de muestro:** no probabilístico, por conveniencia y de casos consecutivos.

## DEFINICION DE LAS VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo	Escala de medición	Unidades de medición
<b>Fibromatosis agresiva</b>	Grupo de enfermedades tumorales de tejidos blandos que tienen características microscópicas similares y poseen un potencial intermedio entre las lesiones malignas y benignas.	Presencia de lesiones tumorales con cualquier localización, que cuenten con diagnóstico histopatológico de fibromatosis agresiva.	Independiente	Cualitativa nominal	Presente Ausente
<b>Género</b>	Sexo biológico con el que se nace, sea masculino o femenino en la especie humana.	Según características fenotípicas de órganos sexuales externos.	Demográfica	Cualitativa nominal	Femenino Masculino
<b>Edad</b>	Tiempo transcurrido en años a partir del nacimiento de un individuo.	Periodo de tiempo que ha vivido el paciente desde su nacimiento hasta su inclusión en el estudio.	Demográfica	Cuantitativa continua	Años
<b>Localización de la lesión</b>	Determinación del lugar en el cual se halla una persona o una cosa.	Se tomará en cuenta el sitio donde se encuentre la lesión primaria.	Independiente	Cualitativa nominal	Miembro Pélvico Derecho Miembro Torácico Derecho Miembro Pélvico Izquierdo Miembro Torácico Izquierdo Tórax Abdomen Espalda Glúteos Cabeza Cuello
<b>Tamaño de la lesión</b>	Conjunto de las dimensiones físicas de una cosa material, por las cuales tiene mayor o menor volumen.	Será valorada de acuerdo al tamaño de la lesión en centímetros.	Independiente	Cuantitativa conitua	Tamaño de la lesión en centímetros
<b>Colchicina</b>	Fármaco antimitótico que detiene o inhibe la división celular en metafase o en anafase.	Se valorará el uso pre o posquirúrgico de este medicamento en los pacientes del estudio.	Independiente	Cualitativa nominal	Pre quirúrgica Pos quirúrgica Sin colchicina
<b>Quimioterapia</b>	Tratamiento médico de algunas enfermedades que consiste en la aplicación de sustancias químicas al organismo.	Se valorará el uso pre o posquirúrgico de quimioterapia en los pacientes del estudio.	Independiente	Cualitativa nominal	Pre quirúrgica Pos quirúrgica Sin quimioterapia Pre y pos quirúrgica

<b>Radioterapia</b>	Tratamiento médico de algunas enfermedades que consiste en la utilización y la aplicación de todo tipo de rayos, especialmente los rayos X.	Se valorará el uso pre o posquirúrgico de radioterapia en los pacientes del estudio.	Independiente	Cualitativa nominal	Pre quirúrgica Pos quirúrgica Sin radioterapia
<b>Tiempo quirúrgico</b>	Las fases en las que se divide una intervención quirúrgica, que son: diéresis, exéresis y síntesis.	Tiempo transcurrido durante la resección de la lesión.	Independiente	Cuantitativa continua	Horas Menos de 1 hora De 1 a 3 horas Más de 3 horas
<b>Bordes quirúrgicos</b>	Distancia entre las células tumorales y el borde marcado con tinta de la pieza extirpada.	Presencia o ausencia de células compatibles con fibromatosis agresiva en el borde exterior del tejido que fue extirpado.	Independiente	Cualitativa nominal	Positivos para lesión Negativos para lesión No reportado
<b>Infección de herida quirúrgica</b>	Invasión y multiplicación de agentes patógenos en los tejidos de un organismo.	Se valorará la presencia local de eritema, edema, rubor, calor, así como presencia de secreción purulenta o cultivos positivos de la lesión.	Independiente	Cualitativa nominal	Presente Ausente
<b>Dehiscencia de herida quirúrgica</b>	Abertura espontánea de una parte o de un órgano que se había suturado durante una intervención quirúrgica.	Herida quirúrgica con bordes no afrontados posterior al cierre quirúrgico de la misma.	Independiente	Cualitativa nominal	Presente Ausente
<b>Recidiva</b>	Reaparición de una enfermedad en un sujeto que previamente ya la había sufrido, pero de la que se había recuperado completamente.	Presencia de lesión o crecimiento de la misma posterior a su resección quirúrgica.	Dependiente	Cualitativa nominal	Presente Ausente
<b>Reoperación</b>	Reintervención quirúrgica que consiste en abrir o cortar un tejido u órgano dañado o lesionado con los instrumentos adecuados y con una intención reparadora o terapéutica.	Pacientes que sean sometidos a más de una cirugía con la finalidad de resección de la lesión.	Dependiente	Cualitativa ordinal	Una Dos Tres Más de tres
<b>Mortalidad</b>	Desaparición permanente de todo signo de vida en un momento posterior al nacimiento vivo.	Se tomará en cuenta cuando se encuentre relacionada con el evento quirúrgico o complicaciones derivadas del mismo y/o del tratamiento para fibromatosis agresiva.	Independiente	Cuantitativa discreta	Porcentaje

## DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO

1. El estudio se realizó en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund” del Centro Médico Nacional Siglo XXI, que es una unidad que atiende pacientes de la zona Sur del valle de México y de los estados de Morelos, Querétaro, Guerrero y Chiapas.
2. Con la aprobación del comité de ética del Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund” del Centro Médico Nacional Siglo XXI, se procedió a identificar mediante los registros de quirófano y de la consulta externa de los servicios de Oncología y Cirugía de Tumores a todos los pacientes que hubieran sido tratados en la unidad con el diagnóstico de fibromatosis agresiva durante el período comprendido entre Enero de 2004 a Febrero de 2015, con posterior identificación de todos los sujetos que cumplieran los criterios de selección.
3. Se buscaron los expedientes clínicos y de estos, se extrajeron datos sociodemográficos, manifestaciones clínicas, características de las lesiones, tratamiento conservador recibido (quimioterapia, radioterapia o colchicina), tipo de cirugía realizada, hallazgos transquirúrgicos, resultados de patología incluyendo el reporte de presencia o ausencia lesión en bordes quirúrgicos, la evolución posquirúrgica, así como la evolución clínica respecto al seguimiento que se ha llevado por consulta externa, dichos datos fueron capturados en la hoja de recolección de datos diseñada *ex profeso* y posteriormente fueron vaciados a la base de datos del paquete estadístico *Statistical Product and Service Solutions 22* (SPSS 22) para proceder al análisis estadístico con dicho software.
4. Se redactó el escrito final para fines de examen y posible difusión.

## ANALISIS ESTADISTICO

**Estadística descriptiva:** para las variables nominales y ordinales se calcularon las frecuencias simples y proporciones, para las cuantitativas se obtuvieron las medidas de tendencia central y dispersión, de acuerdo a su distribución.

**Estadística inferencial:** Se realizó análisis bivariado, para identificar los factores asociados a recidiva, con cálculo del OR y sus intervalos de confianza del 95%. Para diferencias entre grupos se empleó la Xi cuadrada.

## FACTIBILIDAD Y ASPECTOS ETICOS

El presente proyecto fue factible de realizarse, puesto que se utilizaron los recursos habituales de la institución, al ser un hospital de referencia se cuenta con experiencia en el manejo de esta patología.

De acuerdo a la normatividad, el proyecto fue sometido a evaluación por el Comité Local de Investigación para su aprobación.

El estudio se catalogó como un estudio sin riesgo y se apega a las normas que dicta el reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud. Acorde con este reglamento pertenece al grupo de estudios sin riesgo (título segundo de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, capítulo único, artículo 17 apartado I), De acuerdo con la Declaración de Helsinki y sus posteriores modificaciones para los trabajos de investigación biomédica en sujetos humanos, y al Instructivo para la Operación de la Comisión de Investigación Científica y de los Comités de Investigación del Instituto Mexicano del Seguro Social y no requiere carta de consentimiento bajo información por tratarse una investigación documental.

Los autores de este protocolo se comprometieron a garantizar la confidencialidad de la información obtenida durante este estudio y declaran que no existe conflicto de intereses.



## RESULTADOS

Durante el período de estudio se diagnosticaron aproximadamente 1 000 nuevos casos oncológicos en la unidad, de los cuales se identificaron 26 pacientes con fibromatosis agresiva, lo que constituye el 2.6% de los tumores diagnosticados durante ese período de tiempo. Estos 26 pacientes constituyeron la población del estudio; de ellos 1 fue excluido por haber sido tratado quirúrgicamente en otra unidad de manera previa y 1 paciente fue eliminado por no existir registro de su seguimiento posquirúrgico en la consulta externa de esta unidad, por lo que la pérdida de pacientes fue del 7.69 %. Por lo que el grupo final lo integraron 24 pacientes, de estos expedientes revisados, el paciente inicial de la serie tiene fecha quirúrgica del 1º de Marzo de 2004 y el último paciente de la serie fue operado el día 27 de Marzo de 2014. En la siguiente tabla se aprecian características demográficas de los pacientes del estudio.

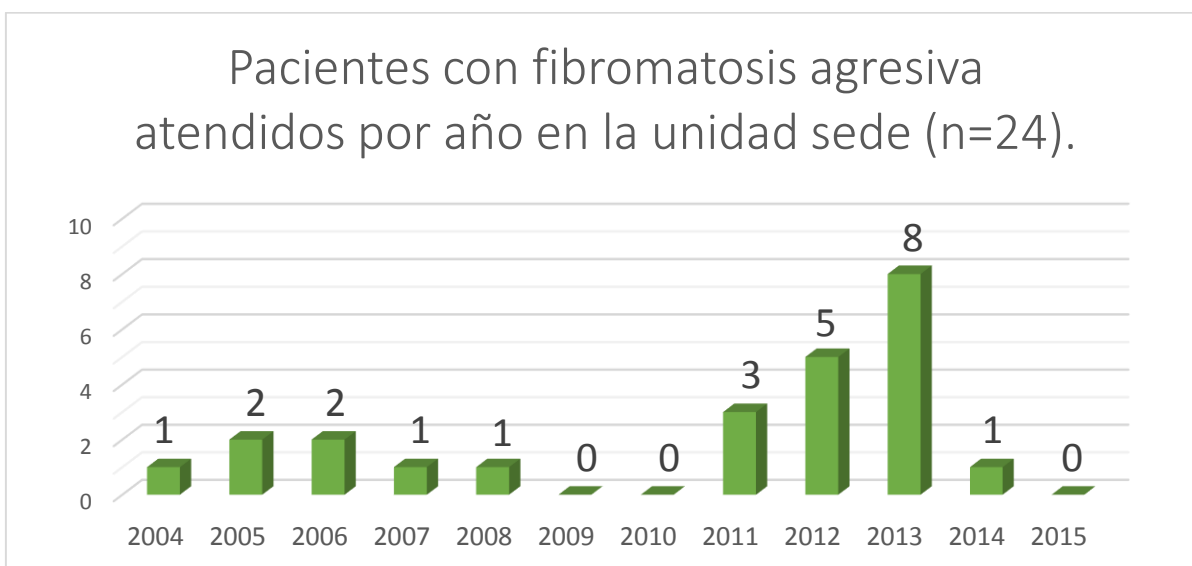
**Tabla 1. Datos demográficos generales de los pacientes del estudio (n=24).**

<b>Variable</b>	<b>Valor</b>	<b>Valores extremos</b>
<b><u>Edad</u></b>		
(mediana en años)	5.5	(6 m – 16 a)
<b><u>Sexo</u></b>		
Femenino	9 (37.5%)	N.A.
Masculino	15 (62.5%)	N.A.
Relación M:F	1.6:1	N.A.
<b><u>Grupo etario</u></b>		
Lactantes	5 (20.83%)	(6 m – 15 m)
Preescolares	7 (29.16%)	(24 m -60 m)
Escolares	5 (20.83%)	(75 m – 124 m)
Adolescentes	7 (29.16%)	(145 m – 193 m)

La relación encontrada respecto al sexo fue de 1.6:1 (masculino: femenino), con número de pacientes similar en todos los grupos etarios; siendo más frecuente en preescolares y adolescentes. El paciente de menor edad fue diagnosticado a los 6 meses de vida y el de mayor edad diagnosticado a los 16 años 1 mes de edad, con una mediana 5.5 años.

La mayor cantidad de pacientes se observó de 2011 a 2013; y en los últimos 5 años el promedio de pacientes manejados en la unidad fue de 3.4 por año.

**Gráfica 1. Número de pacientes con fibromatosis agresiva por año.**



Se encontraron 2 pacientes que tenían diagnóstico previo de síndrome de Fanconi, representando el 8.33% del total, el resto de los pacientes no tenía enfermedades previas.

Respecto a la sintomatología presentada por el grupo de pacientes estudiados; el dolor fue el síntoma principal, seguido en frecuencia por la impotencia funcional; respecto a los hallazgos de la exploración física el aumento de volumen de manera difusa en el sitio afectado fue el signo predominante, seguido de la palpación de una lesión bien delimitada

clasificada como tumor; hubo una paciente que presentó incontinencia fecal como signo inicial de la enfermedad agregándose posteriormente aumento de volumen y dolor en el sitio afectado.

En la siguiente tabla se aprecia el cuadro clínico de los pacientes estudiados.

**Tabla 2. Presentación clínica al momento del diagnóstico en pacientes con fibromatosis agresiva (n=24).**

<b><u>Cuadro clínico</u></b>	
<b><u>Síntomas</u></b>	<b>Valor (%).</b>
<i>Dolor</i>	12 (50%)
<i>Impotencia funcional</i>	3 (12.5%)
<i>Ninguno</i>	9 (37.5%)
<b>Total</b>	<b>24 (100%)</b>

<b><u>Signos</u></b>	<b>Valor (%).</b>
<i>Aumento de volumen</i>	16 (66%)
<i>Tumor</i>	7 (29.16%)
<i>Incontinencia fecal</i>	1 (4.16%)
<b>Total</b>	<b>24 (100%)</b>

Los sitios de localización de la lesión fueron variados, con los glúteos como estructura anatómica mayormente afectada, con un 33.33% de los casos. En la siguiente tabla apreciamos los diferentes sitios de localización de la lesión.

**Tabla 3. Localización de la lesión en pacientes con fibromatosis agresiva (n=24).**

<u>Sitio anatómico</u>	<u>N (%)</u>
Glúteos	8 (33.33%)
Cuello	4 (16.66%)
Cabeza	4 (16.66%)
Miembro pélvico derecho	3 (12.5%)
Miembro pélvico izquierdo	2 (8.33%)
Miembro torácico derecho	1 (4.16%)
Miembro torácico izquierdo	1 (4.16%)
Tórax	1 (4.16%)
Abdomen	0 (0%)
Espalda	0 (0%)
<b>Total</b>	<b>24 (100%)</b>

**Tabla 4. Localización de la lesión por sexo en pacientes con fibromatosis agresiva (n=24).**

<u>Sitio anatómico</u>	<u>Masculino n = (%)</u>	<u>Femenino n = (%)</u>
Glúteos	5 (20.83%)	3 (12.50%)
Cuello	1 (4.16%)	3 (12.50%)
Cabeza	4 (16.66%)	0 (0%)
Miembro pélvico derecho	2 (8.33%)	1 (4.16%)
Miembro pélvico izquierdo	2 (8.33%)	0 (0%)
Miembro torácico derecho	0 (0%)	1 (4.16%)
Miembro torácico izquierdo	0 (0%)	1 (4.16%)
Tórax	1 (4.16%)	0 (0%)
Abdomen	0 (0%)	0 (0%)
Espalda	0 (0%)	0 (0%)
<b>Total</b>	<b>15 (62.50%)</b>	<b>9 (37.50%)</b>

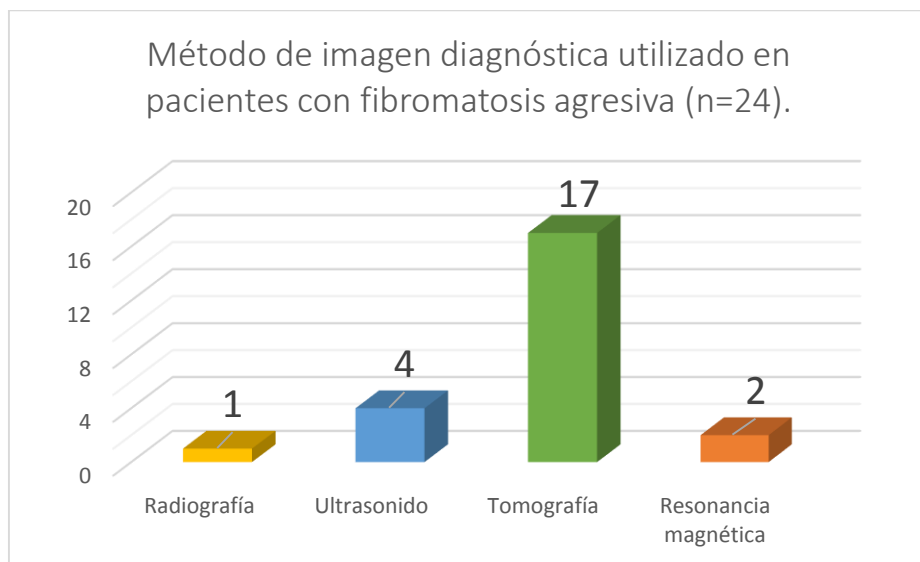
El tamaño de las lesiones fue variable, con una media de 5.2 centímetros, con ligero predominio las lesiones menores de 5 centímetros en el 54.16 % de los casos.

**Tabla 5. Tamaño de la lesión en pacientes con fibromatosis agresiva (n=24).**

<i>Tamaño</i>	<i>No. (%)</i>	<i>Valores extremos</i>
<i>Menor de 5 cms</i>	<i>13 (54.16%)</i>	<i>( 2 – 4 cm)</i>
<i>Mayor de 5 cms</i>	<i>11 (45.83%)</i>	<i>(6 – 15 cm)</i>
<b>Total</b>	<b>24 (100%)</b>	

Se utilizaron diferentes métodos de imagen diagnóstica desde radiografía, ultrasonografía, tomografía axial computarizada y resonancia magnética; el más utilizado fue la tomografía en un 70.83%, como puede apreciarse en el siguiente gráfico.

**Gráfica 2. Métodos de imagen diagnóstica utilizados en los pacientes con fibromatosis agresiva (n=24).**



Diversas modalidades de tratamiento fueron utilizadas; el quirúrgico con diversas combinaciones de manejo conservador. Respecto a este manejo conservador ofrecido se dividió en: farmacológico a base de colchicina, quimioterapia adyuvante y neoadyuvante; así como radioterapia pre o posquirúrgica.

**Tabla 6. Tratamiento no quirúrgico utilizado en pacientes con fibromatosis agresiva (n=24).**

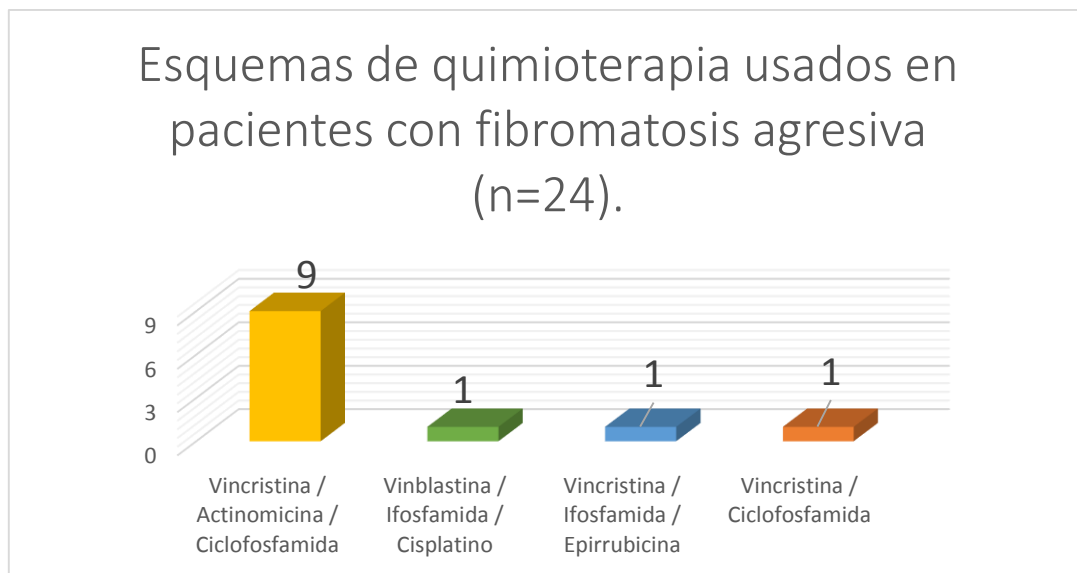
<b>Variable</b>	<b>Valor (%)</b>
<b>Tipo de tratamiento</b>	
	17 (70.83%)
<b><u>Colchicina</u></b>	8 (33.33%)
<i>Pre quirúrgica</i>	1 (12.5%)
<i>Posquirúrgica</i>	7 (87.5%)
<b><u>Quimioterapia</u></b>	12 (50%)
<i>Pre quirúrgica</i>	4 (16.16%)
<i>Posquirúrgica</i>	5 (20.83%)
<i>Pre y posquirúrgica</i>	3 (12.51%)
<b><u>Radioterapia</u></b>	(16.66%)
<i>Pre quirúrgica</i>	0
<i>Posquirúrgica</i>	4 (100%)
<b><u>Quirúrgico</u></b>	24 (100%)
<i>Biopsia</i>	2 (8.34%)
<i>Resección</i>	22 (91.66%)

Respecto al tratamiento farmacológico la dosis administrada fue de 1 mg diariamente en todos los casos y el tiempo promedio de uso del medicamento fue de 8.6 meses (5 a 13 meses).

En los casos en los que la lesión debido al tamaño o invasión a estructuras profundas hacía técnicamente difícil su resección se utilizaron diferentes terapias coadyuvantes; como la quimioterapia y la radioterapia.

En cuanto al manejo con quimioterapia podemos observar en la siguiente gráfica los esquemas utilizados.

**Gráfica 3. Esquemas de quimioterapia utilizados en pacientes con fibromatosis agresiva (n=24).**



La cantidad de ciclos de quimioterapia administrada fue de 1 – 5 en el 33.33% de los casos, de 6 – 10 ciclos en el 50% de los casos y únicamente el 16.66% de la población recibió más de 10 ciclos de quimioterapia.

Otra modalidad de tratamiento conservador fue la radioterapia, la cual se administró en 4 pacientes

de la serie, en todos ellos se utilizó en el período posquirúrgico, en 3 casos tras recidiva y en 1 caso por reporte de bordes quirúrgicos positivos para lesión residual.

**Tabla 7. Tratamiento con radioterapia en pacientes con fibromatosis agresiva (n=24).**

<b>Variable</b>	<b>Valor (%)</b>	<b>No. sesiones</b>
<b><u>Radioterapia</u></b>	4 (16.66 %)	
<i>Pre quirúrgica</i>	0	N.A.
<i>Pos quirúrgica</i>	4 (100%)	Media = 5.8 sesiones
<i>Caso # 3</i>		32 sesiones
<i>Caso # 7</i>		28 sesiones
<i>Caso # 11</i>		30 sesiones
<i>Caso # 15</i>		6 sesiones

No existió una dosis estandarizada de radioterapia, debido a los diferentes sitios anatómicos en los que se presentaron las lesiones.

Todos los pacientes de nuestra serie recibieron tratamiento quirúrgico; pudiendo ser este únicamente biopsia para establecer el diagnóstico definitivo o resección de la lesión; siempre y cuando su tamaño y localización lo permitieran.

Debido al sitio de localización de las lesiones en 2 pacientes (1; glúteo con invasión a hueso pélvico, 1; muslo con importante infiltración a tejidos musculares) se decidió realizar de manera inicial únicamente biopsia excisional; una de estas pacientes debido a la gran infiltración de la lesión hacia a hueso pélvico presentó abdomen agudo secundario a cuadro intestinal oclusivo, ameritando laparotomía exploradora con derivación intestinal tipo ileostomía.



**Tabla 8. Tratamiento quirúrgico en pacientes con fibromatosis agresiva (n=24).**

<b>Variable</b>	<b>Valor (%)</b>	<b>Valores extremos</b>
<b><u>Quirúrgico</u></b>	<b>24 (100%)</b>	N.A.
<i>Biopsia</i>	2 (8.34 %)	N.A.
<i>Resección</i>	22 (91.66 %)	N.A.
<b><u>Tiempo quirúrgico</u></b>		
<i>media</i>	104 minutos	30 – 160 minutos
<b><u>Complicaciones</u></b>	<b>14 (58.33 %)</b>	N.A.
<b><u>Tempranas</u></b>	<b>2 (14.28 %)</b>	N.A.
<i>Infeción herida</i>	1 (7.14 %)	N.A.
<i>Dehiscencia herida</i>	1 (7.14 %)	N.A.
<b><u>Tardías</u></b>	<b>12 (85.71 %)</b>	N.A.
<i>Granuloma</i>	1 (7.14 %)	N.A.
<i>Estética*</i>	4 (28.57 %)	N.A.
<i>Pérdida de función**</i>	6 (42.85 %)	N.A.
<i>Oclusión intestinal***</i>	1 (7.14 %)	N.A.
<b><u>Reintervenciones</u></b>	<b>12 (50 %)</b>	1 – 4 re operaciones
<i>Una</i>	9 (75 %)	N.A.
<i>Dos</i>	2 (16.66 %)	N.A.
<i>Tres</i>	1 (8.34 %)	N.A.

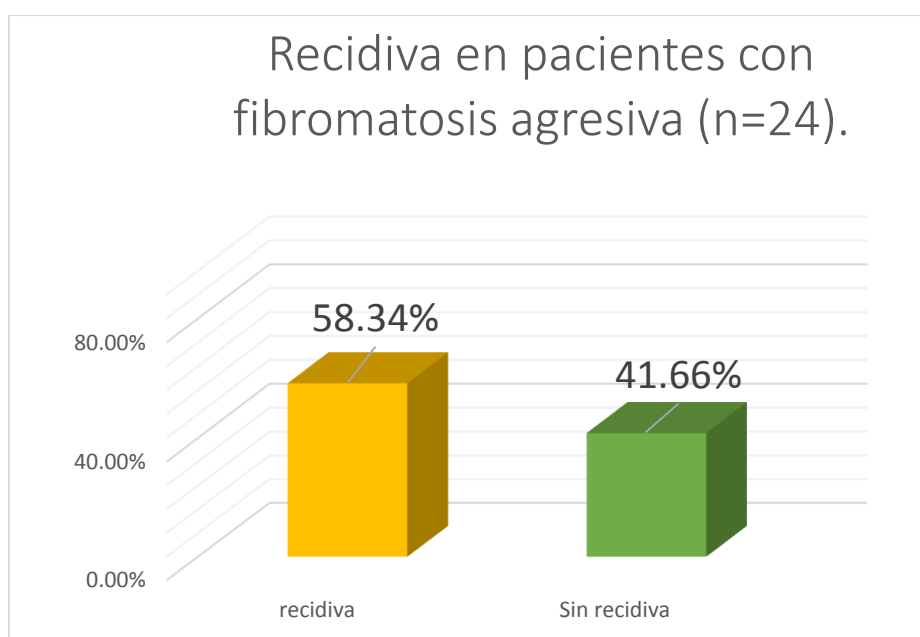
\* *Estética*: deformidad locoregional asociada a resecciones quirúrgicas amplias.

\*\* *Pérdida de función*: parálisis facial (1), alteración para la flexión de rodilla (1), claudicación (3) y alteraciones en arcos de movilidad a nivel de la muñeca (1).

\*\*\* *Defunción*: asociada a complicaciones por quimioterapia.

Se confirmó el diagnóstico histopatológico en todos los casos, en dichos reportes en 12 de los casos se encontraron bordes quirúrgicos negativos para lesión residual; mientras que en los 12 pacientes restantes dichos bordes fueron positivos para lesión residual microscópica. En la siguiente gráfica se muestran los casos de recidiva y en las siguientes tablas la relación existente entre la recidiva con el uso de quimioterapia, radioterapia y la presencia de bordes quirúrgicos negativos o positivos en el reporte histopatológico.

**Gráfica 4. Tasa de recidiva en pacientes con fibromatosis agresiva (n=24).**



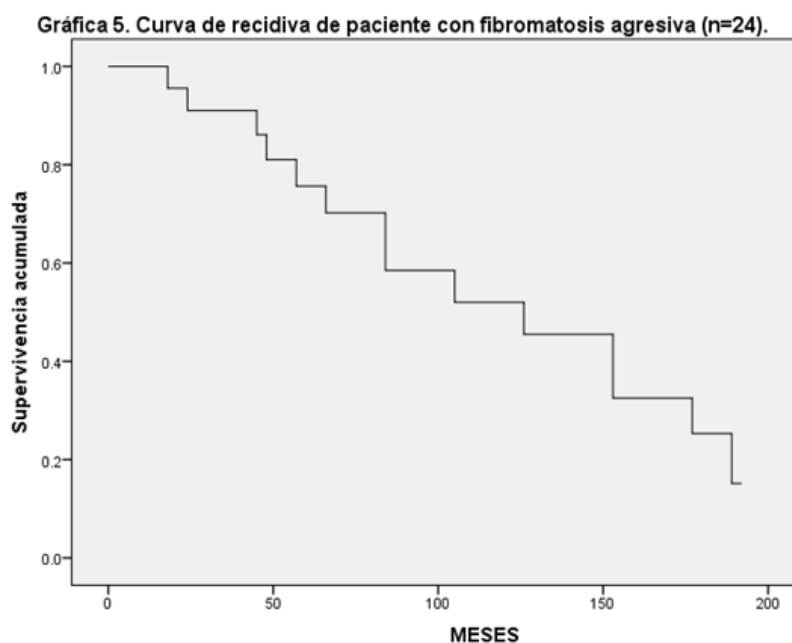
**Tabla 9. Relación de bordes quirúrgicos y recidiva en pacientes con fibromatosis agresiva (n=24).**

<i>Variable</i>	<i>Con recidiva (%)</i>	<i>Sin recidiva (%)</i>
<b><u>Bordes quirúrgicos positivos</u></b>	12 (100%)	0 (0%)
<b><u>Bordes quirúrgicos negativos</u></b>	2 (16.66%)	10 (83.33%)

**Tabla 10. Relación de recidiva con uso de quimioterapia / radioterapia en pacientes con fibromatosis agresiva (n=24).**

<b>Variable</b>	<b>N</b>	<b>Con recidiva (%)</b>	<b>Sin recidiva (%)</b>
<b><u>Pacientes con quimioterapia</u></b>	12 (50%)		
<b><u>Quimioterapia preqx</u></b>	4 (16.66%)	2 (8.33%)	2(8.33%)
<b><u>Quimioterapia posqx</u></b>	5 (20.83%)	4 (16.66%)	1 (4.16%)
<b><u>Quimioterapia pre y posqx</u></b>	3 (12.5)	2 (8.33%)	1 (4.16%)
<b><u>Pacientes con radioterapia</u></b>	4 (16.66%)	4 (100%)	0 (0%)
<b><u>Pacientes con colchicina</u></b>	8 (33.33%)	6 (25%)	2 (8.33%)

El 100% de los casos de recidiva se presentaron dentro de los primeros 24 meses tras la cirugía, el 42.85% de los casos de recidiva se presentaron durante en el primer año de vigilancia posquirúrgica, lo cual puede apreciarse en la siguiente gráfica.



Del total de los pacientes del estudio hubo una defunción, que representa una tasa de mortalidad del 4.1%, se presentó en una paciente en quien se consideró irreseccable la lesión por su extensión a hueso pélvico, esta paciente fue sometida inicialmente a biopsia para conocer el diagnóstico definitivo y posteriormente sometida a quimioterapia neoadyuvante; la causa de la defunción fue debida a complicaciones infecciosas secundarias a mielosupresión por quimioterapia.

**Tabla 11. Análisis bivariado de factores asociados a recidiva en pacientes con fibromatosis agresiva (n=24).**

<b><i>Variable</i></b>	<b><i>OR</i></b>	<b><i>IC 95%</i></b>	<b><i>P</i></b>
<b><i><u>Quimioterapia</u></i></b>	2	(0.29 – 14.60)	0.670
<b><i><u>Radioterapia</u></i></b>	4	(0.30 – 112.60)	0.340
<b><i><u>Tratamiento con colchicina</u></i></b>	3	(0.35 – 30.52)	0.380
<b><i><u>Bordes quirúrgicos</u></i></b>	47.67	( 3.47 – 1511.68 )	<0.001
<b><i><u>Localización de la lesión</u></i></b>	3	(0.35 – 30.52)	0.380
<b><i><u>Tamaño de la lesión</u></i></b> (mayor de 5 cms)	0.60	(0.08 – 4.52)	0.670

## DISCUSION

El objetivo del presente trabajo fue describir las características generales de los pacientes que han sido diagnosticados con fibromatosis agresiva en nuestra unidad en los últimos 11 años, así como las diferentes modalidades de tratamiento utilizadas y la evolución posquirúrgica que estos presentaron; corroboramos la baja incidencia de esta patología encontrando un total de 24 pacientes en el período de tiempo comentado; en la literatura internacional se reporta la presencia de 2 a 4 casos nuevos por año, <sup>10,15,34</sup> encontrando en nuestro caso un promedio de 2 pacientes nuevos de manera anual, llama la atención que fue mayor el número de casos nuevos en los últimos 5 años; incluso durante el año 2013 se reportaron 8 nuevos casos, lo que representa el doble de la incidencia esperada normalmente, sin embargo no existe hasta el momento ningún reporte o evidencia que haga referencia acerca de asociaciones temporales o estacionales de la enfermedad.

Se describe que la mayoría de los casos se presentan durante la primera década de la vida, con un pico de incidencia a los 8 años de edad, <sup>9, 12</sup> aunque existen dos series reportadas por Meazza y Soto- Marina en Italia y Estados Unidos reportaron sus picos de incidencia entre los 6 y los 15 años de edad. <sup>11,20</sup> En nuestro caso el 66.66% de los pacientes eran menores de 10 años al diagnóstico, encontrando un solo paciente diagnosticado a los 8 años de edad, la mayoría de los pacientes correspondían al grupo etario de preescolares y adolescentes siendo la mediana de edad de 5.5 años.

En nuestra serie existió una predominancia leve de afectación a pacientes de sexo femenino, con una relación encontrada de 1.6:1 (masculino: femenino), lo cual contrasta con lo reportado hasta el momento de manera internacional en donde se ha mencionado ser más frecuente la enfermedad en pacientes de sexo femenino, esta asociación debido a que ha sido posible demostrar inmunohistoquímicamente la presencia de receptores estrogénicos en las lesiones, también se ha notado la asociación de las lesiones a etapas que cursan con aumento en la cantidad de estrógenos como es el caso de pacientes embarazadas <sup>10</sup>; así como también se han demostrado cambios en su patrón de

crecimiento, con lesiones que tienden a disminuir en períodos en los que existe menor cantidad de carga estrogénica como la menarca o menopausia.<sup>11,16, 20, 34, 35</sup> En el departamento de Cirugía de la Universidad de Toronto Canadá en el año 2011 fue realizado un estudio experimental en el cual se utilizaron cultivos celulares de las lesiones resecaadas de pacientes con fibromatosis agresiva, en dichas muestras se determinó la presencia de receptores androgénicos, con un crecimiento *in vitro* celular desde el 2 hasta el 5% al ser estimulados con testosterona, estas muestras fueron posteriormente inoculadas en ratones de sexo femenino y masculino, en el caso de estos últimos se encontró que los tumores desarrollados fueron más numerosos y de mayor tamaño; posteriormente los especímenes masculinos fueron sometidos a orquiectomía logrando con esta medida reducir el tamaño de las lesiones, considerando que existe asociación del crecimiento de estas lesiones con los niveles de testosterona, sin embargo este campo debe ser estudiado más a fondo.<sup>36</sup>

Se considera que existen 2 tipos de fibromatosis; una variedad aislada y un segundo tipo el cual se encuentra asociada a enfermedades como la poliposis adenomatosa familiar (APF) o el síndrome de Gardner; ya que estas patologías cursan con alteración en el gen supresor de tumor denominado APC (gen *Adenomatous Polyposis Coli*), el cual tiene efectos sobre la regulación de las proteínas denominadas cateninas; dichas proteínas poseen efecto sobre la proliferación fibroblástica.<sup>11, 15</sup> En nuestros pacientes el 91.66% de ellos eran previamente sanos, sin embargo existieron dos pacientes que si presentaban enfermedad asociada, ambos tenían diagnóstico de síndrome de Fanconi y eran manejados previamente en nuestra unidad; se ha descrito que los pacientes afectados por Fanconi pueden desarrollar neoplasias a edades tempranas, generalmente en la adolescencia, siendo la neoplasia más frecuente es la leucemia; sin embargo se describe también que el riesgo que tienen estos pacientes de desarrollar tumores sólidos es 50 veces mayor que la población general, de los cuales los tipos los más frecuentes los carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello; y los del aparato genital femenino usualmente afectando cervix y vulva.<sup>38</sup> sin embargo no se ha estudiado hasta el momento en estos pacientes si existe presencia de mutaciones del gen APC que condiciona la aparición de las lesiones de fibromatosis agresiva.

Ninguno de nuestros pacientes tuvo antecedente de traumatismo y/o cirugía previa en el sitio afectado, factor que se ha comentado puede estar asociado a la lesión hasta en 20% de los casos. <sup>2,13, 16, 20, 23</sup>

Respecto al cuadro clínico de nuestra población, este es consistente con lo reportado hasta el momento en otras series, y el mismo dependerá de la localización del tumor, <sup>16</sup> que puede llegar a dar complicaciones locoregionales por infiltración de estructuras vecinas, pudiendo ser dolorosa en ocasiones, <sup>9</sup> en nuestra serie el aumento de volumen difuso y el dolor fueron los datos predominantes al inicio de la enfermedad, con un 66% y un 50% respectivamente, seguidos cada uno de un tumor palpable e impotencia funcional de la zona afectada, encontramos un caso que se acompañó de incontinencia fecal en su cuadro clínico inicial, en este caso la localización inicial de la lesión fue el glúteo y se consideró la asociación con dicho signo debido a la invasión del tumor hacia hueco pélvico, hecho que corrobora la gran capacidad infiltrativa de este tipo de tumores, en su evolución esta paciente curso con oclusión intestinal por la misma infiltración de la lesión, hecho que ya ha sido descrito previamente. <sup>15</sup>

Anatómicamente el sitio más afectado fueron los glúteos, con un 33.33% de los casos, seguido en frecuencia por la cabeza y el cuello con 16.66% cada uno, en cinco series pediátricas reportadas por Meazza, Oudot, Garrido, Soto - Miranda y Buitendijk los sitios más afectados fueron las extremidades; <sup>9, 10, 11,12, 20</sup> mientras que en el único reporte nacional de la enfermedad, en un estudio realizado en el Servicio de Tumores Óseos del Instituto Nacional de Rehabilitación, los glúteos fueron el tercer sitio más afectado por lo que se puede considerar una localización frecuente aunque no predominante. <sup>21</sup>

El tamaño de la lesión tiene alto grado de variabilidad, ya que estas pueden ir desde lesiones de 1 cm hasta lesiones mayores de 20 cms, sin embargo en algunos estudios se ha encontrado relación respecto a que las lesiones de mayor tamaño son las presentadas en

las extremidades <sup>10, 11,20</sup> y a su vez las lesiones mayores de 5 cms y condicha localización cursan con más tasa de recidiva. <sup>11</sup>

En la mayor parte de los pacientes se realizó tomografía computarizada como auxiliar diagnóstico, este estudio fue realizado en el 70.83% de los pacientes, seguido del ultrasonido y la resonancia magnética, sin embargo no existen hallazgos imagenológicos específicos para estas lesiones y la imagen nos es útil para valorar la extensión e infiltración de la lesión y planear la resección quirúrgica. <sup>18</sup> Dado que nos encontramos ante una patología poco frecuente ante la sospecha diagnóstica lo ideal será siempre realizar estudios de extensión para la adecuada evaluación preoperatoria del paciente, es importante recalcar que no existe estándar de oro en estudios de imagen y que la realización de los estudios puede variar dependiendo de la disponibilidad y costos de cada método diagnóstico.

Al hablar de tratamiento de la fibromatosis agresiva es importante recordar que no existen consensos para el mismo <sup>20</sup>, sin embargo es ampliamente aceptado que la cirugía es el tratamiento curativo <sup>22</sup> pero que idealmente debe tener márgenes quirúrgicos libres de enfermedad <sup>14</sup> intentando siempre preservar la función y la estética de la zona afectada. <sup>21</sup>

De manera inicial en todos nuestros pacientes el plan de abordaje inicial era la resección de la lesión, con previa valoración de estudios de extensión, sin embargo en 2 pacientes debido a la localización de la lesión (1; glúteo con invasión a hueso pélvico, 1; muslo con importante infiltración a tejidos musculares) se procedió a realizar únicamente biopsia; ya que el intentar resecar estas lesiones ponía en riesgo la funcionalidad de las zonas afectadas. El resto de los pacientes fueron sometidos a resección de la lesión, estas resecciones tuvieron duración variable con rangos de 30 a 160 minutos, sin embargo este parámetro no puede ser comparado con el resto de la literatura, ya que la duración del acto quirúrgico será siempre directamente dependiente de la localización y grado de infiltración



de la lesión. Fue posible confirmar el diagnóstico histopatológico en todos los casos, sin embargo llama la atención que en 11 casos en el reporte oficial de patología no se hacía referencia acerca de la presencia o ausencia de bordes quirúrgicos, encontrando 9 pacientes con bordes quirúrgicos positivos para lesión residual.

Respecto al manejo no quirúrgico en esta serie fueron un total de 17 pacientes los que lo recibieron, representando el 70.83% de la población, las cuatro indicaciones principales para iniciar esta modalidad de tratamiento fueron: citorreducción de la lesión previo a la resección, intentar evitar recidivas debido a resecciones difíciles y/o macroscópicamente incompletas, presencia de bordes quirúrgicos positivos para lesión residual en reporte de patología o debido a presencia de recidiva tras la primera cirugía.<sup>2, 9,23, 29</sup> No hubo una estandarización del manejo no quirúrgico; ya que algunos pacientes recibieron monoterapia con colchicina (5) o con quimioterapia (7), mientras que el resto de los pacientes recibieron terapia multimodal a base de radioterapia + colchicina (2), radioterapia + quimioterapia (2) y quimioterapia + colchicina. (1)

Desglosando cada tipo de manejo tenemos que en el caso de los 12 pacientes que recibieron quimioterapia sola o combinada con otro manejo, 4 la recibieron de manera prequirúrgica, 5 de manera posquirúrgica y 3 la recibieron en el período pre y posquirúrgico. El esquema propuesto por la Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica (SIOP) es a base de vincristina y actinomicina,<sup>9</sup> sin embargo existen otras series reportadas en las cuales el manejo ha sido a base de vincristina, actinomicina y ciclofosfamida con tasas de control de la enfermedad de hasta el 31%;<sup>19, 20, 39,40</sup> este fue el esquema mayormente utilizado en nuestra serie con 9 casos. De los pacientes con quimioterapia prequirúrgica llama la atención el caso de una paciente que recibió 6 ciclos iniciales de quimioterapia con el esquema VAC (vincristina, actinomicina y ciclofosfamida); en esta paciente la enfermedad y el tamaño tumoral progresaron a pesar del manejo quimioterapéutico, además de cursar posteriormente con un cuadro intestinal oclusivo debida a la lesión, requiriendo manejo con derivación intestinal tipo ileostomía; su evolución continuo siendo tórpida con

progresión de la enfermedad y finalmente falleció debido a complicaciones infecciosas por la mielosupresión post quimioterapia. Del total de los pacientes con quimioterapia 8 de ellos presentaron recidiva que representa una tasa del 57.14% y los 4 pacientes que no presentaron recidiva recibieron el manejo de manera prequirúrgica (2), posquirúrgica (1) y pre y posquirúrgica (1).

De los 4 pacientes de la serie que recibieron radioterapia todos lo hicieron de manera posquirúrgica y siempre asociada a otra modalidad de manejo; 2 casos con colchicina y 2 casos más con quimioterapia, sin embargo el 100% de los pacientes presentaron recidiva de la enfermedad a pesar de dichos manejos.

El tratamiento farmacológico con colchicina fue utilizado en 8 pacientes; en 7 de estos el medicamento fue administrado de manera posquirúrgica o tras la primera recidiva, a pesar del manejo recibido la tasa de recidivas fue del 87.5%; el paciente restante que recibió colchicina era un masculino de 6 meses cuya lesión se localizaba en muslo izquierdo y era de gran tamaño con importante infiltración a estructuras profundas por lo que se realizó únicamente biopsia y una vez recibido el resultado histopatológico confirmatorio se decidió iniciar manejo a base de colchicina a razón de 1 mg de manera diaria, ya que existen reportes de la utilidad de este fármaco en el control de la enfermedad debido a su interferencia con la producción de colágeno y consiguientemente la proliferación de tejido fibroblástico;<sup>26</sup> en este primer paciente si bien no se documentó disminución en el tamaño de la lesión tampoco existió mayor crecimiento de la lesión durante el seguimiento y hasta el momento continua bajo vigilancia únicamente.

Tuvimos una tasa general de complicaciones del 58.33%, dichas complicaciones las dividimos en tempranas y tardías, siendo más frecuentes las tardías en un 85.71%. Respecto a las tempranas se consideraron la infección y dehiscencia de herida quirúrgica con un caso cada una, contrastando con las series revisadas en las cuales no se menciona sino se presentaron complicaciones de este tipo o no fueron tomadas en cuenta para sus

resultados.<sup>9, 10, 11,12, 20</sup> En cuanto a las complicaciones tardías las más frecuentes fueron las relacionadas con pérdida de función en un 42.85%; de estas las alteraciones presentadas fueron parálisis facial (1), alteración para la flexión de rodilla (1), claudicación (3) y alteraciones en arcos de movilidad a nivel de la muñeca (1); tres de los pacientes continúan aún bajo tratamiento con rehabilitación; las siguientes complicaciones tardías más frecuentes fueron las estéticas en un 28,57%, caracterizadas por deformidad locorregional por resecciones amplias. Solo 2 de las series revisadas hacen referencia a complicaciones de este tipo, Meazza y cols. reportando 45.74% de complicaciones estéticas menores y 8 pacientes con presencia de alteraciones funcionales aunque no especificando que tipo; en dicha serie además se hace referencia a que 5 pacientes ameritaron amputación de la extremidad afectada.<sup>11</sup> En el reporte de casos realizado por Miranda Roa se realizaron también amputaciones, a 2 de 11 pacientes, igualmente debido a la gran infiltración de la lesión.<sup>21</sup> En nuestro caso en ningún paciente existió la necesidad de considerar el manejo con amputación.

Una de las complicaciones más temidas en los casos de fibromatosis agresiva es la recidiva, por lo cual esta variable fue considerada de manera independiente del resto de las complicaciones, en esta serie se presenta una tasa de recidiva del 58.34%, que representa un total de 14 pacientes, todos ellos presentaron dicha complicación dentro de los primeros 14 meses de seguimiento posquirúrgico, lo cual fue reportado por Bonvalot previamente en 2012.<sup>29</sup>

Se intentó identificar si existían factores asociados a la recidiva, en la literatura existen algunos factores considerados de mayor riesgo para la misma como son la presencia de bordes quirúrgicos positivos para lesión residual, la localización de la enfermedad en extremidades y el tamaño de la lesión mayor de 5 cms, debido a las altas tasas de recidiva en varios estudios se aboga ante la posibilidad de que tratamiento farmacológico, quimioterapéutico o de radioterapia pueden disminuir las tasas de recidiva,<sup>8, 9, 10, 11,12, 15, 19, 20, 21, 22, 24, 29, 31, 34</sup> por lo que en nuestro caso se realizó un análisis bivariado con esos factores

potenciales de riesgo.

Respecto a la variable de lesión en los bordes quirúrgicos, 12 fueron positivos para lesión residual y 12 negativos; de los pacientes reportados con presencia de bordes quirúrgicos positivos el 100% recidivo, lo cual es equiparable a lo encontrado en otras series como fuerte asociación de este factor con el riesgo de presentar recidiva;<sup>8, 9, 10, 11,12, 15, 20, 21, 29, 31, 34</sup> siendo estadísticamente significativo. Es importante mencionar que la periferia de las lesiones, usualmente se pierden en forma imperceptible en el tejido muscular vecino, haciendo muy difícil al cirujano y al patólogo precisar los límites de la lesión.<sup>23</sup>

En el resto de las variables no fue posible establecer relación estadísticamente significativa con la recidiva.

Nuestra tasa de mortalidad fue del 4.1%, y fue secundaria a complicaciones del tratamiento quimioterapéutico, concordante con lo reportado en la literatura internacional con tasas de mortalidad menores al 10%.<sup>12, 20, 32</sup>

Es importante mencionar que el número de pacientes que conforman la población de este estudio es por mucho mayor a la única referencia publicada a nivel nacional, estando por encima inclusive en algunos reportes internacionales, sin embargo a pesar de los resultados obtenidos en este estudio, es necesario comentar sobre las limitaciones del mismo al ser un estudio descriptivo y retrospectivo.

Derivado del análisis de los casos reportados en este estudio, pueden surgir algunas consideraciones e interrogantes sobre pautas de manejo tanto conservador como quirúrgico en pacientes con fibromatosis agresiva con tal de mejorar su evolución y disminuir la tasa de morbi mortalidad asociada a su manejo.

## CONCLUSIONES

1. En la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund”, los pacientes con diagnóstico de fibromatosis agresiva son en su mayoría de sexo masculino; más frecuentemente preescolares y adolescentes que cursan con aumento de volumen difuso y dolor como manifestaciones clínicas más frecuentes.
2. La mayoría de los pacientes con fibromatosis agresiva son sometidos a tratamiento quirúrgico intentando realizar la resección de la lesión, con baja tasa de complicaciones transquirúrgicas.
3. En general, su curso clínico es estable pero embargo cursan con una alta tasa de complicaciones posquirúrgicas sobre todo funcionales, las cuales consideramos pueden ser secundarias tanto a la infiltración de la lesión en los tejidos vecinos tanto como al intento de resección total de la lesión con daños a estructuras.
4. La tasa de recidiva en pacientes con fibromatosis agresiva es alta en general estando siempre relacionada a la presencia de enfermedad residual en los bordes quirúrgicos por lo que se deberá intentar siempre que sea posible la resección total de la lesión con márgenes quirúrgicos limpios.

## RECURSOS HUMANOS, FISICOS Y FINANCIEROS

### **Recursos humanos**

Tesista:

Dra. Belinda Mayra Pérez Hernández

Actividad Asignada: Revisión bibliográfica y elaboración de protocolo.

Obtención de datos de los expedientes clínicos.

Análisis estadístico.

Redacción del documento final.

Investigador Responsable:

Dr. José Raúl Vázquez Langle

Actividad Asignada: Dirección de tesis

Revisión de protocolo.

Investigadores asociados:

Dra. Alfa Guadalupe Barraza Tinajero.

Actividad Asignada: Revisión de protocolo.

Asesor metodológico:

Dr. Héctor Jaime González Cabello

Actividad asignada: Análisis estadístico.

Colaboración en la redacción del documento final.

### **Recursos materiales**

Para el desarrollo del presente trabajo de investigación se utilizaron los siguientes materiales en diferentes etapas del proceso de la investigación:

Computadora Laptop.

Internet Inalámbrico.

Programa Microsoft Office para captura de los datos.

Programa SPSS para el análisis estadístico.

Hojas de recolección de datos.

Utensilios de escritorio como: bolígrafos, portaminas, marcatextos y corrector.

Calculadora.

Libreta de apuntes.

### **Recursos financieros**

El presente protocolo no requirió financiamiento adicional para su realización, puesto que se utilizaron los recursos financieros y materiales habituales del hospital. Los únicos recursos financieros que se consideraron son los de los gastos de papelería que fueron cubiertos por el investigador principal.

# HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

"CARACTERISTICAS EPIDEMIOLOGICAS, CURSO CLINICO Y EVOLUCION POSQUIRURGICA EN PACIENTES CON FIBROMATOSIS AGRESIVA TRATADOS EN EL HOSPITAL DE PEDIATRIA CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI"																						
Nombre				Afiliación:																		
F. Nacimiento:				Edad al diagnóstico:																		
F. Cirugía				Grupo etario al diagnóstico:				Lactante		1	Escolar		3									
Sexo:								FEM		1		MASC		2								
				Preescolar		2		Adolescente		4												
ENFERMEDADES ASOCIADAS																						
Enfermedades asociadas:				SI		1		NO		2												
¿Poliposis Familiar?				SI		1		NO		2												
¿Otras?				SI		1		NO		2												
SIGNOS						SINTOMAS																
Aumento de volumen				SI		1		NO		2												
Tumor				SI		1		NO		2												
¿Otro?				SI		1		NO		2												
¿Cuál?																						
LOCALIZACION DE LA LESION																						
MPD		1	MPI		3		Tórax		5		Espalda		7	Cabeza		9						
MTD		2	MTI		4		Abdomen		6		Glúteos		8	Cuello		10						
TAMAÑO DE LA LESION																						
<5cms				SI		1		NO		2		>5 cms				SI		1		NO		2
METODO DIAGNOSTICO USADO																						
Radiografía		1	Ultrasonido		2		TAC		3		RMN		4		SPECT		5					
TRATAMIENTO MEDICO																						
PREQUIRURGICO						POSQUIRURGICO																
SI		1		NO		2		SI		1		NO		2								
COLCHICINA						COLCHICINA																
SI		1		Tiempo				SI		1		Tiempo										
NO		2		Dosis				NO		2		Dosis										
RADIOTERAPIA						RADIOTERAPIA																
SI		1		No. de sesiones				SI		1		No. de sesiones										
NO		2		Dosis				NO		2		Dosis										
QUIMIOTERAPIA						QUIMIOTERAPIA																
SI		1		NO		2		SI		1		NO		2								
Ciclos		1-5	1	6-10	2	Más de 10	3	Ciclos		1-5	1	6-10	2	Más de 10	3							
MEDICAMENTOS		Vincristina		1		Actinomicina		2		MEDICAMENTOS		Vincristina		1		Actinomicina		2				
Ciclofosfamida		3		Cisplatino		4		Ciclofosfamida		3		Cisplatino		4								
Otro		5		¿Cuál?				Otro		5		¿Cuál?										
TRATAMIENTO QUIRURGICO																						
Tiempo qx		<1 hr		1		1-3 hrs		2		>3 hrs		3										
Hallazgos quirúrgicos:																						
REPORTE PATOLOGIA: <u>PQ-</u>																						
MARGEN QUIRÚRGICO				Positivo a lesión		1		Negativo a lesión		2		No reportado		3								
COMPLICACIONES																						
Sangrado excesivo				1		Pérdida de función		3		Recidiva		5										
Dehiscencia herida				2		Infección hxqx		4		Estética		6										
¿Otra?				7		¿Cuál?																
LOCALIZACION DE LA RECIDIVA				Mismo sitio				Otro														
MPD		1	MPI		3		Tórax		5		Espalda		7		Cabeza		9					
MTD		2	MTI		4		Abdomen		6		Glúteos		8		Cuello		10					
TIEMPO DESPUES DE LA CIRUGIA EN QUE OCURRIO LA RECIDIVA																						
0 – 12 meses		1	13 – 24 meses		2		25 – 36 meses		3		37 – 48 meses		4		48 – 60 meses		5		Más de 60 meses		6	
REOPERACION				SI		1		NO		2												
NUMERO DE REOPERACIONES																						
Una		1		Dos		2		Tres		3		+ de 3		4								
SEGUIMIENTO																						
Sin seguimiento		1	0 – 12 meses		2		13 – 24 meses		3		25 – 36 meses		4		37 – 48 meses		5					
49 – 60 meses		6	61 – 72 meses		7		73 -84 meses		8		Más de 85 meses		9									

Observaciones:



## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. SINAVE/DGE/SALUD/ Perfil epidemiológico de cáncer en niños y adolescentes en México. Junio 2011.
2. Tratamiento de los tumores benignos de tejidos blandos en adultos en el tercer nivel de atención. México: Secretaría de Salud, 2012.
3. World Health Organization. WHO Global Health Observatory [sede Web] [consultado en Enero de 2104]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es>
4. Sosa-Durán E., García-Rodríguez F. *Panorama epidemiológico del cáncer en México Revista Mexicana de Anestesiología* Vol. 36. Supl. 1 Abril-Junio 2013 Pp S130-S132.
5. Buja M, Krueger G., Netter: Anatomía patológica. Editorial Masson, 2006. Pp. 11.
6. Pitot C., Fundamentos de Oncología Editorial Reverté España 1981 Pp. 19.
7. Karam-Orantes M., Fonte-Ávalos V., Zuloaga S., Domínguez J., Frecuencia de tumores benignos durante el período 2000-2006 en el Hospital General “Dr. Manuel Gea González” *Gac Méd Méx* Vol. 143 No. 5, 2007 Pp 371-375.
8. Tamayo F. A., Silva, C., Barroso, M.C., Ferrer, R.N., González-Cabrera, R., Fibromatosis agresiva: aspectos clínicos, epidemiológicos y terapéuticos *Rev Cubana Oncol* 2001; 17(1):17-25.
9. Garrido, C., López, J., Palacios, M.E., Vivanco, J. L., Torres M.J., Melero, C., Rodríguez, J.L., Fibromatosis agresiva en la infancia: Análisis retrospectivo de 4 casos. *Anales Españoles de Pediatría*, 2008; 49 (1): 23-26.
10. Oudot, C., Orbach, D., Minard-Colin, V., Michon, J., Mary, P., Glorion, C., Helfre, S., Habrand, J.L., Oberlin, O Desmoid Fibromatosis in Pediatric Patients: Management Based on a Retrospective Analysis of 59 Patients and a Review of the Literature *Sarcoma* 2012; 1: 1- 9.
11. Soto-Miranda, M., Sandoval, A., Rao, B., Neel, M., Krasin, M., Spunt, S., Jenkins, J., Davidoff, A., Surgical Treatment of Pediatric Desmoid Tumors. A 12-Year, Single-Center Experience *Ann Surg Oncol*; 2013, 20: 3384–3390.

12. Buitendijk, S., Van de Ven, P., Dumans, T., Hollander, J., Nowak, J., Tissing, W., Pieters, R., Van den Heuvel-Eibrink, M. Pediatric Aggressive Fibromatosis A Retrospective Analysis of 13 Patients and Review of the Literature *Cancer* 2005; 104 (5), 1090 -1099.
13. Contreras, M.A., Ruiz, P.R., Martínez, M.A., Galeas, F.J., Ruiz, F., Delgado, A., Valiente Álvarez, L. Fibromatosis agresiva de cabeza y cuello en la edad pediátrica. Un caso clínico y revisión de la literatura *Cir Pediatr* 2012; 25: 213-217.
14. Alvarado Q. D., Ferrera, C., FIBROMATOSIS Reporte de 28 casos y actualización del tema Departamento de Patología Hospital Escuela 1979-1987 *Revista Médica Hondur.* VOL. 56-1988.
15. Honeyman, J.N., La Quaglia, M.P., Desmoid Tumors in the Pediatric Population *Cancer* 2012, 4, 295-306.
16. Gómez, M., González, H., Castellano, L., García, G., Nabas, M., Tumor desmoide reporte de un caso *Rev Venez Oncol* Vol. 20, Nº 1, Marzo 2008.
17. Kumar, Cotran, Robbins Patología Humana 8ª Edición Editorial Elsevier Saunders Barcelona 2008 Pp 204.
18. Vizcaíno, I., Costa, S., Cremades, A., Aggressive musculo-aponeurotic fibromatosis, findings in image in a case of posttraumatic involvement of the scalene muscle *Radiología* 2001; 43(8):409-412.
19. Siddharth B., Joglekar L, Peter S., Sim F., Okuno, S. Petersen I., Current Perspectives on Desmoid Tumors: The Mayo Clinic Approach *Cancers* 2011; 3: 3143-3155.
20. Meazza, C., Bisogno, G., Gronchi, A., Fiore, M., Cecchetto, G., Alaggio, R., Milano, G.P., Casanova, M., Carli, M., Ferrari, A., Aggressive Fibromatosis in Children and Adolescents *Cancer* Vol 1 Enero 2012 233-240.
21. Miranda Roa, J.A., Rico, G., Linares, L.M., Delgado, E., Flores, N. Manejo de la fibromatosis musculoaponeurótica agresiva. 10 años de experiencia *Acta Ortopédica Mexicana* 2008; 22(2): Mar.-Abr: 85-89 85.
22. Rajaraman Ramamurthy & Balasubramanian Arumugam & Balasubramaniam Ramanandham Recurrence Patterns and Management Options in Aggressive Fibromatosis *Indian J Surg Oncol* (September 2012) 3(3):222–227.

23. Díaz-Plascencia, J., Cruz, A., Cisneros, L., Pomanta, J., Fonseca, G. Tumores desmoides: Cuadro clínico y sobrevida. *Rev Med Hered* 9 (2), 1998 69.
24. Karabu, S., Keskin, S., Ekenel, M., Basaran, M., Agaoglu, F., Ozger, H., Bavbek, S., The clinical effect of a positive surgical margin and adjuvant postoperative radiotherapy in the treatment of resectable desmoid tumors. *Molecular And Clinical Oncology* 1: 1061-1064, 2013.
25. Fernández, G., Sangüesa, N., Villanueva, G., Fibromatosis extraabdominal agresiva. Descripción de un caso y revisión de la literatura *Rev Esp Cirug Osteoarticular* 2009 (44); 238: 86-92.
26. Litchman, C. "Desmoid Tumors" Editorial Springer Nueva York 2012. Pp. 101.
27. Janinis, J., Patriki, M., Vini, L., Aravantinos, G., The pharmacological treatment of aggressive fibromatosis: a systematic review *Annals of Oncology* 2003 (14): 181–190.
28. Chugh R, Wathen JK, Patel S., et al. Efficacy of Imatinib in aggressive fibromatosis: results of a phase II multicenter sarcoma Alliance for research through collaboration (SARC) trial *Clin Cancer Res* 2010; 16: 4884 – 4891.
29. S. Bonvalot, A. Desai, S. Coppola, C. Le Péchoux, P. Terrier, J. Dômont & A. Le Cesne The treatment of desmoid tumors: a stepwise clinical Approach *Annals of Oncology* 23 (10): x158–x166, 2012.
30. Spiegel, D.A.; Dormans, J.P.; Meyer, J.S.; Himelstein, B.; Mathur, S.; Asada, N.; Womer, R.B. Aggressive fibromatosis from infancy to adolescence. *J. Pediatr. Orthop.* 1999, 19, 776–784.
31. Faulkner, L.B.; Hajdu, S.I.; Kher, U.; La Quaglia, M.; Exelby, P.R.; Heller, G.; Wollner, N. Pediatric desmoid tumor: Retrospective analysis of 63 cases. *J. Clin. Oncol.* 1995, 13, 2813–2818.
32. Jabbari, S.; Andolino, D.; Weinberg, V.; Missett, B.T.; Law, J.; Wara, W.M.; O'Donnell, R.J.; Matthay, K.K.; DuBois, S.G.; Goldsby, R.; et al. Successful treatment of high risk and recurrent pediatric desmoids using radiation as a component of multimodality therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2009, 75, 177–182.
33. Lewis JJ., Boland PJ, Leung DH., Woodruff JM, Brennan ME The enigma of desmoid tumors *An. Surg.* 1999; 229 (863-866).

34. Melis M, Zage JS, Sondak VK. Multimodality management of desmoid tumors: How important is a negative surgical margin? *J. Surg. Oncol* 2008; 98: 594–602.
35. Hong H, Nadesan P, Poon R et al. Testosterone regulates cell proliferation in aggressive fibromatosis (desmoid tumor). *Br. J. Cancer*. 2011; 104: 1452–1458.
36. Lips DJ, Barker N, Clevers H et al. The role of APC and beta-catenin in the etiology of aggressive fibromatosis (desmoid tumors). *Eur J Surg Oncol* 2009; 35: 3–10.
37. Sharma A, Ngan BY, Sandor GK, Campisi P, Forte V: Pediatric aggressive fibromatosis of the head and neck: a 20-year retrospective review. *J. Pediatr. Surg*. 2008, 43:1596-1604.
38. García-de Teresa B, Del Castillo V, Frías S. Diagnóstico clínico y de laboratorio de la anemia de Fanconi *Act. Pediatr. Mex*. 2012; 33(1):38-43.
39. Rainey RB, Evans A, Granwetson L: Nonsurgical management of children with recurrent unresectable fibromatosis. *Pediatrics* 1987, 79:841-846.
40. Raney RB Jr: Chemotherapy for children with aggressive fibromatosis and Langerhan's cell histiocytosis. *Clin. Orthop* .1991, 262:58-63.